



本 国 特 許 庁

PATENT OFFICE  
JAPANESE GOVERNMENT

別紙添付の書類は下記の出願書類の謄本に相違ないことを証明する。  
This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed  
with this Office.

出 願 年 月 日      1 9 8 0 年 9 月 3 0 日  
Date of Application:

願 番 号      昭和 5 5 年 特 許 願 第 1 3 6 4 4 9 号  
Application Number:

願 人      三 共 株 式 会 社  
Applicant(s):

1980 年 9 月 3 日

特許庁長官  
Director-General,  
Patent Office

島 田 春 樹



出証昭 5 6 - 2 5 2 9 4

C07D501/34  
A61K31/545



特 許 願

〔特許法第38条ただし書の規定による特許出願〕(1)

昭和55年9月30日

(5,400円)

特許庁長官 島田春樹 殿



1. 発明の名称

経口用セファロスポリン花容物

2. 特許請求の範囲に記載された発明の数

5

3. 発 明 者

居 所 東京都品川区広町1丁目2番58号

三共株式会社中央研究所内

氏 名

中 尾 英 雄

(外4名)

4. 特許出願人

住 所 〒103 東京都中央区日本橋本町3丁目1番地の6

名 称 (185) 三 共 株 式 有 限 公 司

代表者 取締役社長 河 村 喜 典

5. 代 理 人

居 所 〒140 東京都品川区広町1丁目2番58号

三 共 株 式 有 限 公 司 内

電 話 492-3131

氏 名

弁理士 (6007) 樫 出 庄 治

6. 添付書類の目録

(1) 明 細 書

(2) 図 面

(3) 委 任 状

(4) 願書副本

1 通

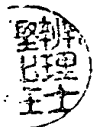
な し

1 通

1 通



55 136449



7. 前記以外の発明者、特許出願人または代理人

(1) 発明者

居所 東京都品川区品川1丁目2番58号  
三共株式会社中央研究所内

氏名 藤本 光 一

居所 同 所

氏名 岩原 賢 夫

居所 同 所

氏名 菅原 眞 一

居所 同 所

氏名 五十嵐 眞 一

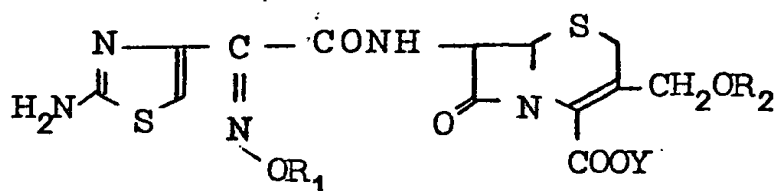
# 明 細 書

## 1. 発明の名称

経口用セファロスポリン化合物

## 2. 特許請求の範囲

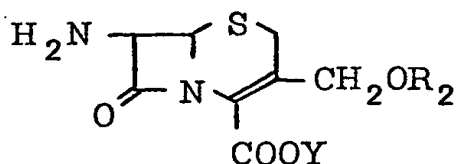
### (1) 一般式




〔式中， $R_1$ は水素原子または低級アルキル基， $R_2$ は低級アルキル基， $Y$ はフタリジル基または式  $\begin{array}{c} -CHOCOR_4 \\ | \\ R_3 \end{array}$  基（式中， $R_3$ は水素原子または

メチル基を， $R_4$ は低級アルキル基または低級アルコキシ基を表わす。）〕で示されるセファロスポリン化合物（シン異性体）およびその薬学的に許容し得る塩。

### (2) 一般式

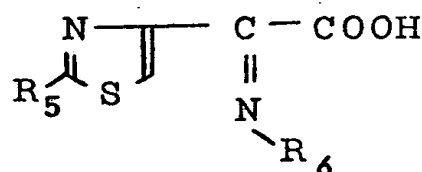


(1)

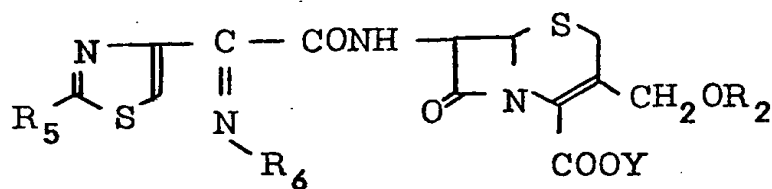


[ 式中， $R_2$ は低級アルキル基， $Y$ はフタリジ  
ル基または式  $\begin{array}{c} \text{—CHOCOR}_4 \\ | \\ R_3 \end{array}$  基（式中， $R_3$ は水素

原子またはメチル基を， $R_4$ は低級アルキル基ま  
たは低級アルコキシ基を表わす。）]で示され  
る化合物を，一般式

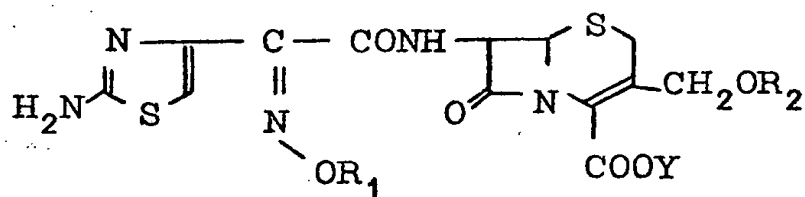


（式中， $R_5$ はアミノ基または保護されたアミ  
ノ基を， $R_6$ は水酸基，保護された水酸基または  
低級アルコキシ基を表わす。）で示されるカル  
ボン酸またはその反応性誘導体と反応させ，一  
般式



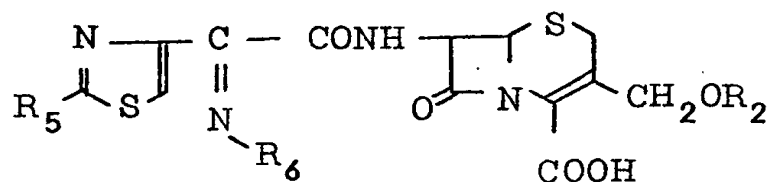
（式中， $R_2$ ， $R_5$ ， $R_6$ および $Y$ は前述したもの  
と同意義を有する。）を有する化合物を製造し，  
 $R_5$ が保護されたアミノ基， $R_6$ が保護された水酸

基である場合にはその保護基を除去することを  
特徴とする一般式

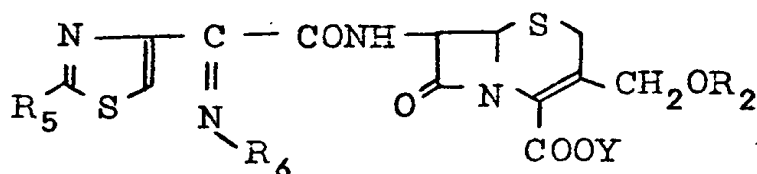
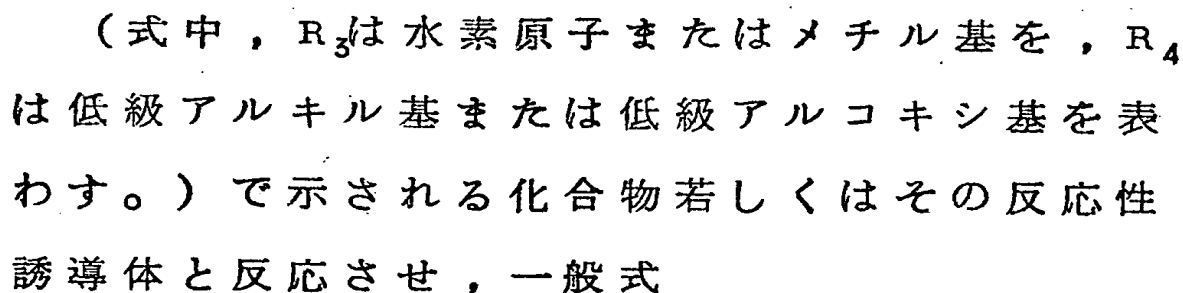



(式中， $R_1$ は水素原子または低級アルキル基  
を示し， $R_2$ および $Y$ は前述したものと同意義を  
有する。)で示されるセファロスポリン化合物  
(シン異性体) およびその薬学的に許容し得る  
塩の製造法。

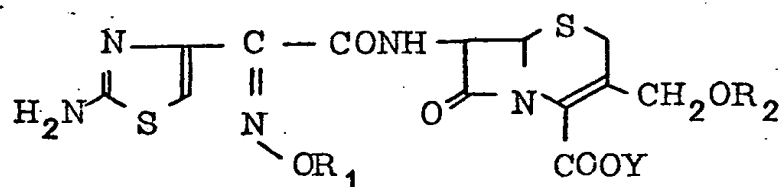
### (3) 一般式



(式中， $R_2$ は低級アルキル基， $R_5$ はアミノ基  
または保護されたアミノ基を， $R_6$ は水酸基，保  
護された水酸基または低級アルコキシ基を表わ  
す。)で示されるカルボン酸化合物またはその  
反応性誘導体をフタリジルハライドまたは一般

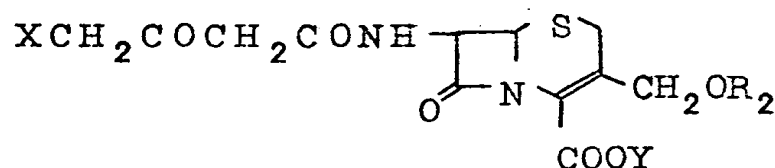


(4)



(式中， $R_1$ は水素原子または低級アルキル基を示し， $R_2$ および $Y$ は前述したものと同意義を有する。)で示されるセファロスポリン化合物(シン異性体)およびその薬学的に許容し得る塩の製造法。

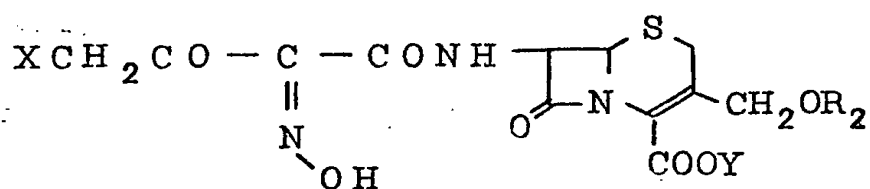
(4) 一般式



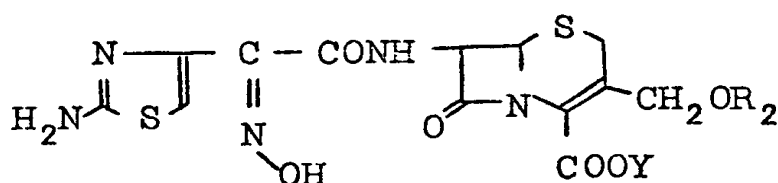
[ 式中， $R_2$ は低級アルキル基， $Y$ はフタリジル基または式  $\text{—CHOCOR}_4$  (式中， $R_3$ は水素原子  
 $\begin{array}{c} | \\ R_3 \end{array}$

またはメチル基を， $R_4$ は低級アルキル基または低級アルコキシ基を， $X$ はハロゲン原子を表わす。]で示される化合物をニトロソ化して，一般式



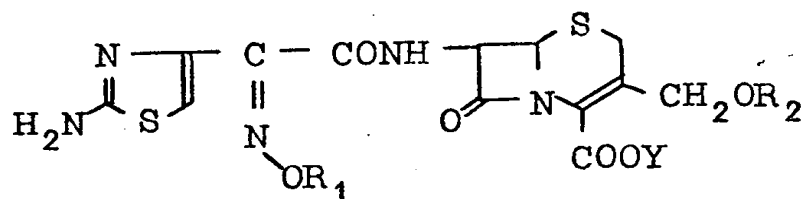



(式中， $R_2$ ， $Y$ および $X$ は前述したものと同意義を有する。)で示されるヒドロキシイミノ化合物に変換し，次いでこれをチオ尿素と反応させることを特徴とする一般式



(式中， $R_2$ および $Y$ は前述したものと同意義を有する。)で示されるセファロsporin化合物(シン異性体)およびその薬学的に許容し得る塩の製造法。

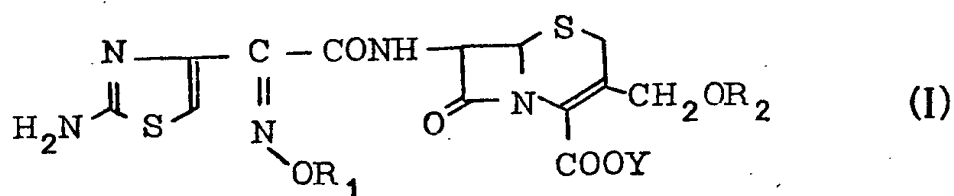
(5) 一般式



 $R_3$ 

### 3. 発明の詳細な説明

本発明は経口投与用セファロスポリン化合物  
に関する。更に詳しくは、本発明は一般式(I)


$$R_3$$

チル基を， $R_4$ は低級アルキル基または低級アルコキシ基を表わす) ]で示されるセファロスポリン化合物（シン異性体）およびその薬学的に許容し得る塩，その製造法並びにその化合物を有効成分として含有する経口投与用細菌感染治療剤に関する。

前記一般式(I)において好適には， $R_1$ は水素原子または例えばメチル，エチル， $n$ -プロピル，イソプロピル， $n$ -ブチル，イソブチル， $sec$ -ブチル， $tert$ -ブチルのような炭素数1乃至4個を有する直鎖状若しくは分枝鎖状のアルキル基を示し， $R_2$ は例えばメチル，エチル， $n$ -プロピル，イソプロピル， $n$ -ブチル，イソブチル， $sec$ -ブチル， $tert$ -ブチルのような炭素数1乃至4個を有する直鎖状若しくは分枝鎖状のアルキル基を示し， $Y$ はフタリジル基または式  $\begin{array}{c} -CHOCOR_4 \\ | \\ R_3 \end{array}$  基（式中， $R_3$ は水素原子または

メチル基を， $R_4$ は例えばメチル，エチル， $n$ -プロピル，イソプロピル， $n$ -ブチル，イソブ



チル， sec-ブチル， tert-ブチルのような炭素数 1 乃至 4 個を有する直鎖状若しくは分枝鎖状のアルキル基または例えばメトキシ，エトキシ， n-プロポキシ，イソプロポキシ， n-ブトキシ， sec-ブトキシ， tert-ブトキシのような炭素数 1 乃至 4 個を有する直鎖状若しくは分枝鎖状のアルコキシ基を表わす。) を示す。

本発明に係る前記一般式(I)を有する化合物は新規化合物であり，消化管からの吸収がよく，且つ生体内で速かに 4 位のエステル部分が分解してカルボン酸型になるため，カルボン酸型化合物の高い血中濃度を得ることができ，したがって経口投与によつてグラム陽性菌およびグラム陰性菌等の感染症の治療に対して極めて顕著な効果を有する広範囲抗生物質である。カルボン酸型化合物も新規な化合物であり，その抗菌活性は後述するように極めてすぐれた活性を有する。

ペニシリン系，セファロスポリン系抗生物質には，多くの優れた効果を有する化合物がみら

れるが，消化管からの吸収のよいものは極めて少なく，そのために実用化されないまま開発を断念された化合物も少なくない。殊にセファロスポリン系抗生物質においてはセファレキシンあるいはその類似体のように限られた構造を有する化合物のみが実用に供されているにすぎない。例えば注射用セファロスポリン剤として汎用されているセファロチン，セファゾリン，セフメタゾール等を経口投与した場合の尿中回収率はいづれも投与量の5%前後で，消化管からの吸収は極めて悪いことが知られている。その理由はセファロスポリンの4位のカルボキシル基の解離度が大きく（ $pK_a$  値が小さく）酸性が強いためである。

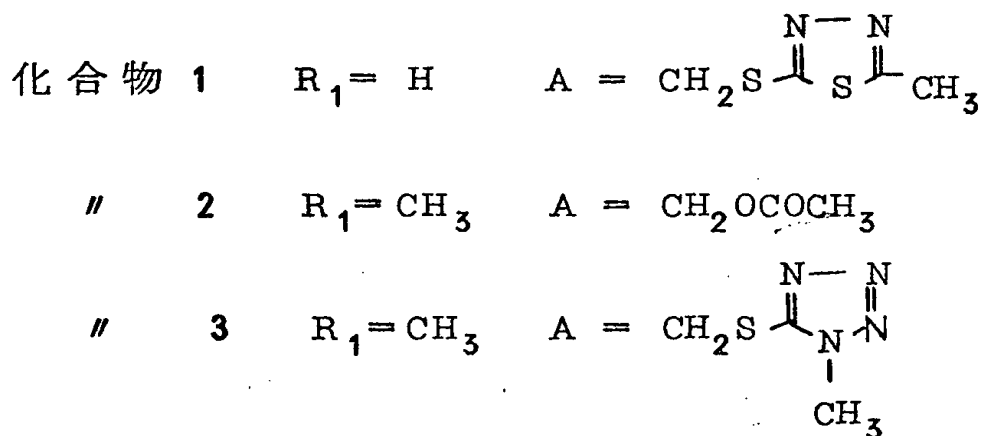
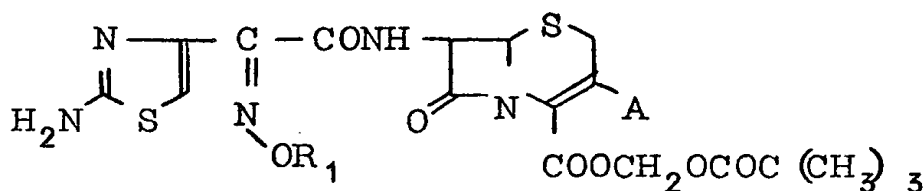
そこでペニシリンの3位およびセファロスポリンの4位のカルボキシル基をエステル化することによつて，消化管からの吸収を改善しようとする試みがなされており，ペニシリン系化合物については一，二実用化されているものがあるが，セファロスポリン系化合物についてはみ

られない。

例えばセファマンドールのアセトキシメチルエステルに関してザ・ジャーナル・オブ・アンチバイオチックス，32巻，11号，1155頁（1979年）に報告されているが，それによると，エステル化によつて水に難溶性になるため吸収は改善されない，従つてプロピレングリコールのような有機溶媒の溶液として投与することによつてのみ吸収がある程度改善されることが記述されている。また一方，水に溶けやすいエステルとしてジャーナル・オブ・メデイシナルケミストリー，22巻，657頁（1979年）に研究結果が報告されているが，この場合は化学的に不安定なため，吸収はよくならなかつたと記述されている。

本発明者は，長年に亘つてセファロスポリン化合物の化学的修飾による消化管からの吸収の改善，経口投与による血中濃度の増大について研究を重ねたが，それらの性質は，化合物の構造全体に関連し，構造の一部に変化があれば

即ち，本発明の化合物と一見構造が類似している下記公知化合物のピバロイルオキシメチルエステルを合成し，経口投与による尿中回収率を試験したところ，必ずしも良い結果は得られず，この系統の化合物に関しては 3 位の置換基が極めて重要な役割を果していることを見出した。

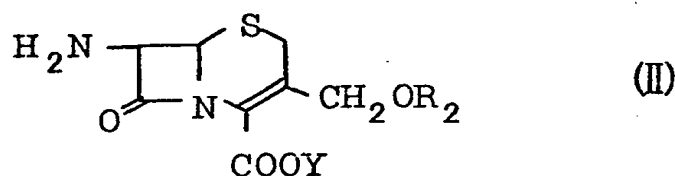


本発明に係る前記式(I)を有する化合物は、以下に述べる方法、すなわち

- (a) エステル化された7-アミノ-3-アルコキシメチルセファロsporin(III)のアシル化法
- (b) 化合物(I)に対応するカルボン酸(I'),またはそのアミノ基および水酸基が保護された化合物(V)のエステル化法および脱保護化法  
あるいは
- (c) 7位のアシル基を他のアシル基から化学反応によつて所望のアシル基に誘導する方法によつて製造することができる。

上記の方法は具体的には次のように実施される。

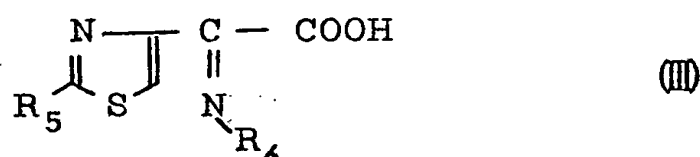
(a) は一般式



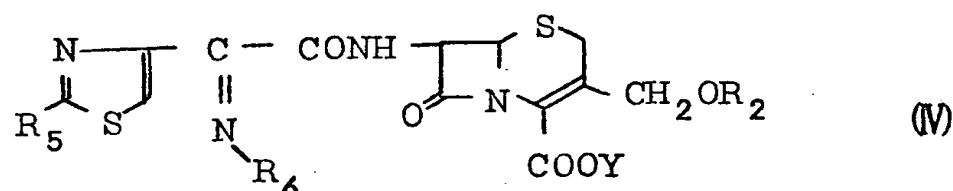
[式中、 $R_2$ は低級アルキル基、 $Y$ はフタリジル基または式  $-\text{CHOCOR}_4$  (式中、 $R_3$ は水素原子  
 $\begin{array}{c} | \\ R_3 \end{array}$



またはメチル基を， $R_4$ は低級アルキル基または低級アルコキシ基を表わす) ]で示される化合物を，一般式



(式中， $R_5$ はアミノ基または保護されたアミノ基を， $R_6$ は水酸基，保護された水酸基または低級アルコキシ基を表わす) で示されるカルボン酸またはその反応性誘導体と反応させ，一般式



(式中， $R_2$ ， $R_5$ ， $R_6$ および $Y$ は前述したものと同意義を有する。) を有する化合物を製造し， $R_5$ が保護されたアミノ基， $R_6$ が保護された水酸基である場合にはその保護基を除去することによって目的化合物(I)が製造される。

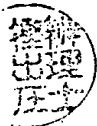
上記式中， $R_5$ が保護されたアミノ基である場

合のアミノ基の保護基としては，容易に除去されてアミノ基に復元されるものが好ましく，それ自体公知の保護基例えば酸処理で除去しうるトリチル基，ホルミル基， $\alpha$ -ブトキシカルボニル基，2-エトキシカルボニル-1-メチルピニル基，還元的に除去しうる2,2,2-トリクロルエトキシカルボニル基，アルカリ処理で除去できる2-メチルスルホニルエチルオキシカルボニル基，チオ尿素処理で除去しうるクロルアセチル基などが使用される。

また， $R_6$ が保護された水酸基である場合の水酸基の保護基としては，容易に除去されて水酸基に復元されるものが好ましく，それ自体公知の保護基例えば酸処理で除去しうるトリチル基，ジクロルアセチル基などが使用される。

本方法はアシル化工程と必要な場合には脱保護工程との2工程よりなる。

アシル化工程において式(Ⅲ)を有する化合物は遊離のまゝ或いはその反応性誘導体として使用されるが，遊離のまゝ使用する場合には適当な



縮合剤を用いる。縮合剤としてはジシクロヘキシルカルボジイミドのようなジ置換カルボジイミド，カルボニルジイミダゾール，チオニルジイミダゾールのようなイミダゾライド，N-エトキシカルボニル-2-エトキシ-1,2-ジヒドロキノリン或いはジメチルホルムアミドとオキシ塩化リン，塩化チオニルなどから調整されるビ<sup>ス</sup>ル<sup>マ</sup>イヤー試薬などがあげられる。式(Ⅳ)を有する化合物の反応性誘導体としては，酸ハライド，酸無水物，混合酸無水物，活性エステル，活性アミド，酸アジド等があげられる。混合酸無水物としては炭酸モノメチルエステルや炭酸モノイソブチルエステルなどの炭酸モノ低級アルキルエステルとの混合無水物や，ピバリン酸やトリクロル酢酸などの低級アルカン酸との混合酸無水物が使用され，活性エステルとしてはp-ニトロフェニルエステル，ペンタクロルフエニルエステル，N-ヒドロキシフタルイミドエステルなどがあげられる。



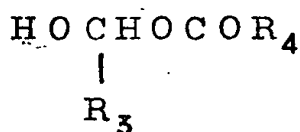
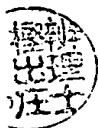
本工程は通常溶媒中で行なうのが好ましく，

使用される溶媒は本反応に悪影響を与えないものであれば限定なく，例えばアセトン，メチルエチルケトン，テトラヒドロフラン，ジオキサソ，酢酸エチル，クロホルム，ジクロルメタン，アセトニトリル，ジメチルホルムアミド，ジメチルスルホキシドなどの不活性有機溶媒或いは水との混合溶媒などが使用される。使用される反応性誘導体の種類によつては必要に応じ塩基を存在させることがある。塩基の例としてはアルカリ金属化合物例えば重炭酸ナトリウム，重炭酸カリウム，炭酸ナトリウム，炭酸カリウムなど，脂肪族，芳香族，含窒素複素環塩基例えばトリエチルアミン，ジメチルアニリン，N-メチルピペリジン，N-メチルピロリジン，ピリジン，コリジン，ルチジンがあげられる。反応温度に特に限定はないが通常反応は室温又は冷却下で行なわれる。反応に要する時間は主としてアシル化方法の種類，反応温度等によつても異なるが通常数十分乃至数十時間である。反応終了後，式(Ⅳ)を有する化合物は常法によつ

脱保護工程は先に述べたように、各保護基の特性に基づいて常法によつてそれらの保護基を除去し、粗生成物を精製して式(I)を有する目的化合物を得ることができる。

$$\text{R}_5 - \text{N} = \text{C}(\text{S}) - \text{C}(\text{N}=\text{R}_6) - \text{CONH} - \text{C}_4\text{H}_3\text{N}(\text{S})\text{CH}_2\text{OR}_2\text{COOH} \quad (\text{V})$$

(18)



(V)

(式中， $\text{R}_3$ および $\text{R}_4$ は前記と同意義を有する)を有する化合物若しくはその反応性誘導体と反応させ前記式(V)を有する化合物を得て，更に $\text{R}_5$ および $\text{R}_6$ が保護された基である場合には(a)法と同様にして脱保護することによつて目的化合物(I)が製造される。

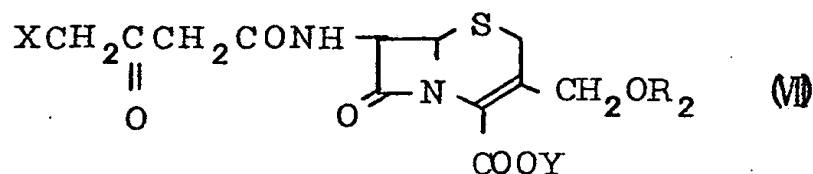
本反応において，両出発物質は一方または両方を縮合に有利な反応性誘導体として使用してもよい。式(V)を有する化合物のカルボン酸部分の反応性誘導体としては，例えばナトリウム，カリウムのような金属との塩，トリエチルアミンのような有機アミンとの塩，酸クロライド，酸ブロマイドのような酸ハライド，酸無水物，炭酸エチル，炭酸イソブチルのような炭酸エステルとの混合酸無水物等があげられる。また式(V)を有する化合物のアルコール部分の反応性誘導体としては，メタンスルホニルエステル，p



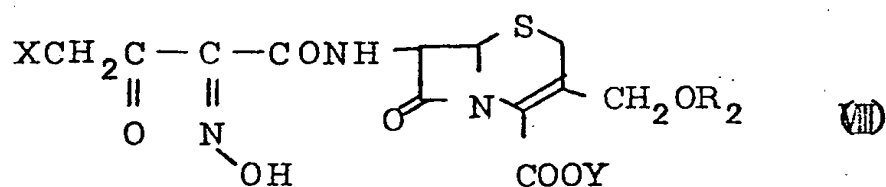
ートルエンスルホニルエステルのようなスルホニルエステル，ヒドロキシル基を塩素，臭素または沃素で置換したハロゲン置換化合物等があげられる。反応は適当な溶媒中で行なうのが好ましく，そのような溶媒としては本反応に悪影響をおよぼさないもの例えばジメチルホルムアミド，ジメチルアセトアミド，ジメチルスルホキシド，ヘキサメチルトリアミドホスフェート，アセトニトリル等或いは他の不活性有機溶媒との混合溶媒があげられる。反応は通常室温または冷却下に行なうのが好ましい。反応に要する時間は通常数分乃至数時間である。反応終了後，反応混合物を水不混和性溶媒で希釈し，重硫酸カリウム水溶液および塩基水溶液で洗い，乾燥後溶媒を留去することによつて本反応の目的化合物を得ることができる。このものは更に常法例えば各種クロマトグラフィーにより精製することができる。アミノ基および水酸基が保護されている場合には，前記式(Ⅳ)を有する化合物の脱保護と同様にしてアミノ基および水酸基に変

換される。

また，(c)は一般式



(式中，Xは塩素，臭素のようなハロゲン原子を示し， $\text{R}_2$ およびYは前記と同意義を有する。)で表わされる化合物をニトロソ化して，一般式



(式中，X， $\text{R}_2$ およびYは前記と同意義を有する。)を有するヒドロキシイミノ化合物に変換し，次いでこれをチオ尿素と反応させることによつても前記式(I)を有する化合物(但し $\text{R}_1$ が水素原子を表わす。)を製造することができる。

本方法はニトロソ化工程とチアゾール環形成工程との2工程からなる。

ニトロソ化工程は，通常の $\beta$ -ジケトンのニトロソ化と同じように行なわれる。即ち酸性の



条件下で亜硝酸化合物例えば亜硝酸ナトリウム，  
亜硝酸カリウムのような亜硝酸塩，亜硝酸アミ  
ル，亜硝酸ブチルのような亜硝酸エステルを作  
用させることによつて遂行される。反応温度に  
は特に限定はないが，通常反応は室温又はそれ  
以下で行なうのが好ましい。反応に要する時間  
は主としてニトロソ化試薬の種類によつて異な  
るが，通常数十分乃至数時間である。反応終了  
後式 (Ⅳ) を有する化合物は常法によつて反応混  
合物から採取される。例えば反応混合物から減  
圧で溶媒を留去することによつて得ることがで  
きる。このものは更に常法例えば各種クロマト  
グラフィーによつて精製することができる。

チアゾール環の形成工程は， $\alpha$ -ハロケト化  
合物とチオ尿素とによる環形成反応であり，適  
当な溶媒中で両者を接触させることによつて遂  
行される。使用される溶媒は本反応に悪影響を  
与えないものであれば限定はないが，ジメチル  
ホルムアミド，ジメチルアセトアミド，アセト  
ニトリル等の溶解性の高いものが好ましい。反

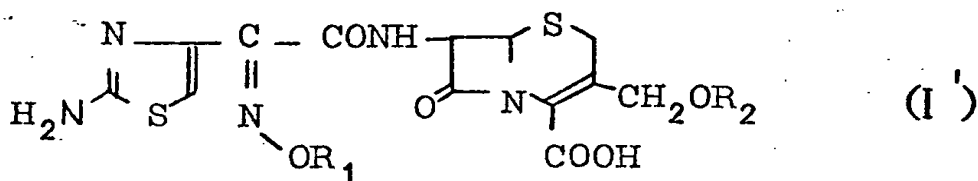
応を完結させるためには塩基の存在が好ましく重炭酸ナトリウム，重炭酸カリウム等を使用するのが好ましい。反応温度に特に限定はないが通常は室温程度で充分反応は進行する。反応に要する時間は反応条件にもよるが通常数十分乃至数時間である。反応終了後， $R_1$ が水素原子を表わす式(I)を有する化合物は常法によつて反応混合物から採取される。例えば反応終了後減圧下に反応混合物を濃縮し，残渣を適当な有機溶媒に溶かし水洗し，乾燥した後溶媒を留去することによつて得られる。このものは常法例えば各種クロマトグラフィーによつて精製することができる。

以上の製造法によつて得られる前記式(I)を有する本発明の化合物は，前記の如く消化管からの吸収がよく，カルボン酸型化合物の高い血中濃度を与えるので経口投与が可能であり，製薬的常法によつて例えばデンプン，乳糖，白糖，炭酸カルシウム，リン酸カルシウム，ポリエチレングリコール等の賦形剤，例えばアラビアゴ

ム，カルボキシメチルセルロース，ヒドロキシ  
プロピルセルロース等の結合剤，例えばステア  
リン酸マグネシウム，タルク等の滑沢剤，例え  
ばカルボキシメチル<sup>セルロース</sup>カルシウム等の崩壊剤など  
と混合してカプセル剤，粉剤，顆粒剤，錠剤等  
経口投与剤を製造することができる。その投与  
量は，年令，体重，症状等によつても異なるが，  
成人に対し 1 日約 0.2 乃至 5 g，好ましくは 0.5  
乃至 3 g であり，3 乃至 4 回に分けて与えるこ  
とができる。

また，前記式(I)を有する化合物を使用するに  
当つて，遊離の型のみでなく薬学的に許容しう  
る酸付加塩例えば，塩酸，硫酸，硝酸のような  
無機酸，メタンスルホン酸，ベンゼンスルホン  
酸，マロン酸などのような有機酸の酸付加塩と  
しても使用される。

本発明の化合物を経口投与すると，前述の如  
く，腸管より容易に吸収され，生体内で加水分  
解されて対応するカルボン酸 (I')



(式中,  $R_1$ および $R_2$ は前記と同意義を示す。)  
またはその塩になる。化合物 (I') のグラム陽性菌および陰性菌に対する抗菌活性 (最小発育阻止濃度,  $\mu g/ml$ ) は下記の如く極めて顕著なものである。

化合物 I:

A	B
---	---

$$R_1=H, R_2=CH_3 \quad R_1=R_2=CH_3$$

スタヒロコツカス・アウレ	0.1	0.4
ウス 209P		
エシエリヒア・コリNIHJ	0.4	0.4
シゲラ・フレキシネリ	0.8	0.8
クレブシエラ・ニューモニエ	0.2	0.1
プロテウス・フラガリス	0.2	0.01
サルモネラ・エンテリチジス	0.4	0.2

また本発明の化合物および前述の類縁化合物  
(化合物 1 , 2 および 3 ) をマウスに経口投与  
した時の尿中回収率 ( 対応するカルボン酸の量 )  
は夫々次の通りである。

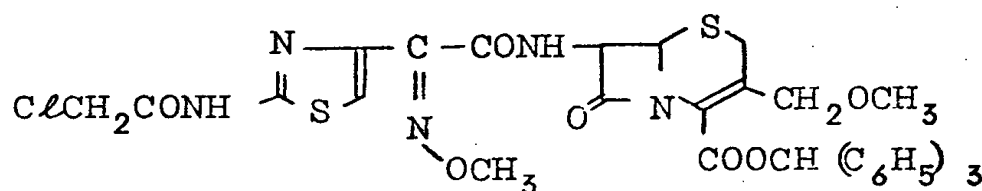
尿中回収率 (%)	
実施例 1 の化合物	40 以上
実施例 2 の化合物	50 以上
化合物 1	15
化合物 2	8
化合物 3	14

上記のように本発明はセファロスポリンの 3  
位の置換基をアルコキシメチル基にすることに  
よつて消化管吸収が極めて良くなる点に特長が  
ある。

次に参考例および実施例をあげて前記式 (I) を  
有する本発明の化合物の製造方法を具体的に説  
明するが、本発明はこれによつて限定されるも  
のではない。なお、本発明の化合物のオキシム  
部分の異性体はすべてシン型である。

参考例 1.

7-〔2-(2-クロルアセトアミドチアゾール-4-イル)-2-メトキシイミノアセトアミド〕-3-メトキシメチル-3-セフエム-4-カルボン酸ジフェニルメチルエステルの製造法



- (A) ジメチルホルムアミド 0.057 ml に，氷冷攪拌しながらオキシ塩化リン 0.061 ml を加え，40℃に加温して1時間攪拌後，乾燥した塩化メチレンを用い2回共沸する。これに酢酸エチル 1 ml を加え，室温ではげしく攪拌しながら2-(2-クロルアセトアミドチアゾール-4-イル)-2-メトキシイミノ酢酸 200 mg を加え30分間反応する。

- (B) 一方，7-アミノ-3-メトキシメチル-

3-セフェム-4-カルボン酸ジフェニルメチルエステル 200 mg をジエチルアニリン 145 mg と共に，乾燥した塩化メチレン 5 ml に溶解し， $-5^{\circ}\text{C}$  に冷却して攪拌する。

この混合液(B)に前述の反応液(A)を滴下して 15 分間攪拌後，反応液を減圧濃縮する。

残渣を酢酸エチル 20 ml および水 5 ml を用いて分液する。酢酸エチル層を分離し，さらに順次，飽和重炭酸ナトリウム水 5 ml，5% 塩酸水 5 ml，飽和食塩水 5 ml で洗浄し，無水硫酸マグネシウムを加えて脱水乾燥する。乾燥剤を濾去して母液を減圧濃縮し，得られた残渣をシリカゲル (Kieselgel-60) 30 g，溶媒系 n-ヘキサン-酢酸エチル (3:2) を用いてクロマトグラフィー処理し，7-[2-(2-クロルアセチルアミノチアゾール-4-イル)-2-メトキシミノアセトアミド]-3-メトキシメチル-3-セフェム-4-カルボン酸ジフェニルメチルエステル 213 mg を得た。

核磁気共鳴スペクトル ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{ppm}}$

3.19 (3 H, s, 3位 OCH<sub>3</sub>)

3.51 (2 H, s, 2位 CH<sub>2</sub>)

4.09 (3 H, s, OCH<sub>3</sub>)

4.20 (2 H, s, 3位 CH<sub>2</sub>)

4.22 (2 H, s, CℓCH<sub>2</sub>·CO)

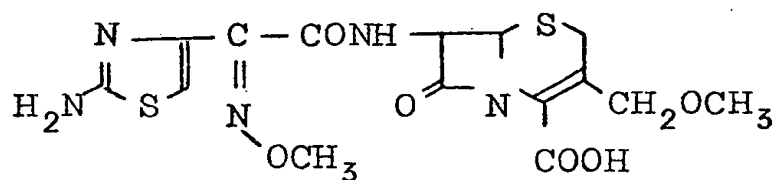
5.02 (1 H, d, J = 2.5 Hz, 6位)

5.86 (1 H, d-d, J = 2.5, 4.5 Hz, 7位)

6.7~7.6 (12 H, m)

## 参考例 2.

7-〔2-(2-アミノチアゾール-4-イル)-2-メトキシイミノアセトアミド〕-3-メトキシメチル-3-セフェム-4-カルボン酸トリフルオロ酢酸塩の製造法



7-〔2-(2-クロルアセトアミドチアゾ





ール-4-イル)-2-メトキシイミノアセト  
アミド]-3-メトキシメチル-3-セフェム  
-4-カルボン酸ジフェニルメチルエステル  
200 mg を N, N-ジメチルアセトアミド 5 ml に  
溶解し, チオ尿素 45 mg を加えて溶解し, 室温  
で 2 時間反応する。反応液に飽和重炭酸ナトリ  
ウム水溶液を加え, 酢酸エチル 20 ml を用いて  
抽出する。酢酸エチル層をよく水洗して過剰の  
チオ尿素を除去し, 無水硫酸マグネシウム上で  
脱水乾燥し, 乾燥剤を除去後, 母液を減圧濃縮  
する。こうして得た残渣をシリカゲル (ワコー  
ゲル C-100) 30 g 上, 酢酸エチルを用いて  
クロマトグラフィー処理し, 7-[2-(2-  
アミノチアゾール-4-イル)-2-メトキシ  
イミノアセトアミド]-3-メトキシメチル-  
3-セフェム-4-カルボン酸ジフェニルメチ  
ルエステル 63 mg を得た。

これをアニソール 2 ml に溶解し, 氷冷撹拌下  
にトリフルオロ酢酸 1 ml を加え, 室温にして 30  
分処理する。反応液を減圧濃縮し, イソプロピ

ルエーテルを加えて生じた沈澱を濾取し，乾燥して，7-[2-(2-アミノチアゾール-4-イル)-2-メトキシイミノアセトアミド]-3-メトキシメチル-3-セフェム-4-カルボン酸トリフルオロ酢酸塩 27 mg を得た。

核磁気共鳴スペクトル (重アセトン中，重水添加)

$\delta$  ppm

3.29 (3 H, S, 3位-OCH<sub>3</sub>)

3.57 (2 H, S, 2位 CH<sub>2</sub>)

3.96 (3 H, S, OCH<sub>3</sub>)

4.27 (2 H, S, 3位 CH<sub>2</sub>)

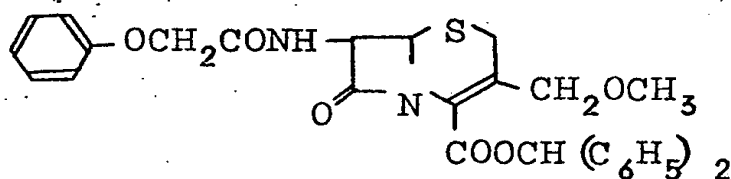
5.15 (1 H, d, J = 2.5 Hz, 6位)

5.97 (1 H, d, J = 2.5 Hz, 7位)

6.59 (1 H, S)

### 参考例 3.

7-フェノキシアセトアミド-3-メトキシメチル-3-セフェム-4-カルボン酸ジフェニルメチルエステルの製造法



7-フェノキシアセトアミド-3-アセトキシメチル-3-セフェム-4-カルボン酸 10.9 g と重炭酸ナトリウム 2.25 g を水 200 ml に溶解し，*Bacillus subtilis* ATCC 6633 の凍結乾燥菌体 10 g を加え，pH 7.5 ～ 8 に調整して 40℃ で 1 日攪拌する。菌体を濾去し，濾液を塩酸で pH 2 ～ 3 に調整し，酢酸エチル 200 ml で 3 回，計 600 ml で抽出し，これを 50 ml の飽和食塩水で洗浄後無水硫酸マグネシウムを加えて脱水乾燥する。乾燥剤を濾去し，ジフェニルジアゾメタン 6.3 g を加え，2 時間静置し，これを減圧濃縮する。残渣にエーテル 500 ml を加えて攪拌し，生じた固体を濾取乾燥して，7-フェノキシアセトアミド-3-ヒドロキシメチル-3-セフェム-4-カルボン酸ジフェニルメチルエステル 12 g を得た。

核磁気共鳴スペクトル (重DMSO中)  $\delta$  ppm

3.65 (2 H, s, 2位  $\text{CH}_2$ )

4.29 (2 H, d,  $J = 3 \text{ Hz}$ , 3位  $\text{CH}_2$ )

4.65 (2 H, s,  $\text{CH}_2$ )

5.17 (1 H, t,  $J = 3 \text{ Hz}$ , 3位 OH)

5.19 (1 H, d,  $J = 2.5 \text{ Hz}$ , 6位)

5.76 (1 H, d-d,  $J = 2.5, 4.5 \text{ Hz}$ , 7位)

6.7~7.8 (16 H, m)

9.11 (1 H, d,  $J = 4.5 \text{ Hz}$ , NH)

7-フェノキシアセトアミド-3-ヒドロキシメチル-3-セフェム-4-カルボン酸ジフェニルメチルエステル 5 g を乾燥した塩化メチレン 400 ml に溶解し, 3 弗化ホウ素エチルエーテル 0.1 ml を加えて  $-5 \sim 0^\circ\text{C}$  に冷却し, 過剰のジアゾメタン (約 3 g, N-メチル-N-ニトロソーポートルエンスルホンアミド 21.4 gr から調整したエーテル溶液を加温して吹き込む) を作用させ一日攪拌する。反応液を減圧濃縮し, シリカゲル 250 g, 溶媒系 n-ヘキサノン-酢酸



エチル (3 : 2) を用いて精製し, 7-フェノキシアセトアミド-3-メトキシメチル-3-セフェム-4-カルボン酸ジフェニルメチルエステル 4.3 g を得た。

核磁気共鳴スペクトル ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm

3.20 (3 H, s, 3位  $\text{OCH}_3$ )

3.50 (2 H, s, 2位  $\text{CH}_2$ )

4.25 (2 H, s, 3位  $\text{CH}_2$ )

4.57 (2 H, s,  $\text{CH}_2$ )

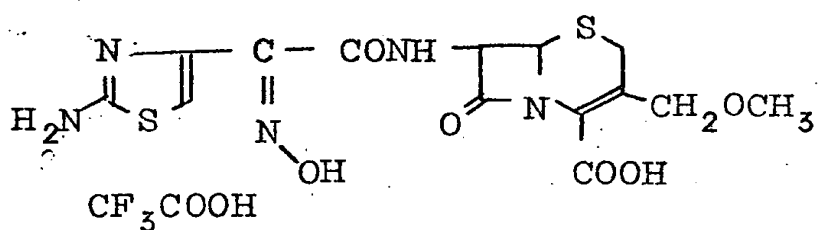
5.00 (1 H, d,  $J = 2.5 \text{ Hz}$ , 6位)

5.87 (1 H, d-d,  $J = 2.5, 4.5 \text{ Hz}$ , 7位)

6.7 ~ 7.6 (17 H, m)

#### 参考例 4.

7-[2-(2-アミノチアゾール-4-イル)-2-ヒドロキシミノアセトアミド]-3-メトキシメチル-3-セフェム-4-カルボン酸トリフルオロ酢酸塩の製造法



ジケテン 16.8 mg を 2 ml の塩化メチレンに溶解し， $-30^\circ\text{C}$  に冷却攪拌する。これに臭素 320 mg を塩化メチレン 2 ml に溶解して滴下する。この反応液を  $-5^\circ\text{C}$  に冷却した 7-アミノ-3-メトキシメチル-3-セフエム-4-カルボン酸ジフェニルメチルエステル 362 mg およびジエチルアニリン 299 mg を含む塩化メチレン溶液 5 ml に滴下し，30 分間反応する。反応液を減圧濃縮し，酢酸エチル 50 ml に溶解し各 5 ml の水，5% 塩酸水，飽和食塩水で洗浄し，無水硫酸マグネシウム上で脱水乾燥後，脱水剤を除去して母液を減圧濃縮する。こうして得た残渣をシリカゲル 30 g，溶媒系 n-ヘキサン-酢酸エチル (1:1) を用いてクロマトグラフィー処理し，ブロムアセチルアセトアミド-3-メトキシ

シメチルー 3 - セフェム - 4 - カルボン酸ジフ  
エニルメチルエステル 118 mg を得た。

これを酢酸 5 ml に溶解し，室温で攪拌しながら亜硝酸ナトリウム 16 mg を少しずつ加え，30 分間攪拌する。これに酢酸エチル 20 ml を加え，飽和食塩水で 3 回洗浄後無水硫酸マグネシウムを用いて脱水乾燥し，乾燥剤を除去して減圧濃縮する。こうして得た残渣を 10 g のシリカゲル上溶媒系 n - ヘキサン - 酢酸エチル (1 : 1) でクロマトグラフィー処理して，7 - (2 - プロムアセチルー 2 - ヒドロキシイミノアセトアミド) - 3 - メトキシシメチルー 3 - セフェム - 4 - カルボン酸ジフエニルメチルエステル 76 mg を得た。

この化合物 76 mg を，N，N - ジメチルアセトアミド 3 ml に溶解し，チオ尿素 19 mg を加えて 2 時間攪拌する。反応液を酢酸エチル 20 ml に加え，飽和重炭酸ナトリウム水でよく洗浄して過剰のチオ尿素を除去し，無水硫酸マグネシウム上で脱水乾燥し，乾燥剤を除いて減圧濃縮

する。

こうして得た残渣を，シリカゲル 5 g，溶媒酢酸エチルを用いてクロマトグラフィー処理し，7-[2-(2-アミノチアゾール-4-イル)-2-ヒドロキシイミノアセトアミド]-3-メトキシメチル-3-セフェム-4-カルボン酸ジフェニルメチルエステル 49 mgを得た。

この化合物 49 mgをアニソール 1 mlに溶解しトリフルオロ酢酸 0.5 mlを加えて室温で一時間静置し，反応液を減圧濃縮する。これをアセトン 1 mlに溶解しイソプロピルエーテル 20 mlを加えて生じた沈澱を濾取乾燥して，7-[2-(2-アミノチアゾール-4-イル)-2-ヒドロキシイミノアセトアミド]-3-メトキシメチル-3-セフェム-4-カルボン酸トリフルオロ酢酸塩 28 mgを得た。

核磁気共鳴スペクトル (重メタノール- $d_4$ )  $\delta_{ppm}$

3.28 (3 H, S, 3位  $OCH_3$ )

3.55 (2 H, S, 2位  $CH_2$ )

4.29 (2 H, S, 3位  $CH_2$ )



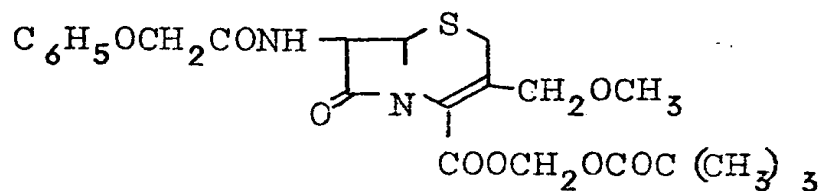
5.11 (1H, d, J = 2.5 Hz, 6位)

5.81 (1H, d, J = 2.5 Hz, 7位)

6.83 (1H, s)

#### 参考例 5.

7-フェノキシアセトアミド-3-メトキシ  
メチル-3-セフェム-4-カルボン酸ピバロ  
イルオキシメチルエステルの製造法



7-フェノキシアセトアミド-3-メトキシ  
メチル-3-セフェム-4-カルボン酸ナトリ  
ウム塩 1 g をジメチルスルホキシド 50 ml に溶  
解し, ピバロイルオキシメチルブロミド 975 mg  
を加えて室温で 15 分間攪拌後, 酢酸エチル  
200 ml を加え, 飽和重炭酸ナトリウム水溶液 50  
ml, 飽和重硫酸カリウム水溶液 50 ml で順次洗  
浄し, 無水硫酸マグネシウムで脱水乾燥後, 乾

乾燥剤を除去して減圧濃縮する。

こうして得た残渣をシリカゲル 100 g, 溶媒系 n-ヘキサン-酢酸エチル (1:1) を用いてクロマトグラフィー処理し, 7-フェノキシアセトアミド-3-メトキシメチル-3-セフェム-4-カルボン酸ピバロイルオキシメチルエステル 750 mg を得た。

核磁気共鳴スペクトル ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm

1.25 (9H, s)

3.35 (3H, s, 3位  $\text{OCH}_3$ )

3.54 (2H, s, 2位  $\text{CH}_2$ )

4.29 (2H, s, 3位  $\text{CH}_2$ )

4.58 (2H, s,  $\text{CH}_2\text{-O-Phen}$ )

5.01 (1H, d,  $J = 2.5 \text{ Hz}$ , 6位)

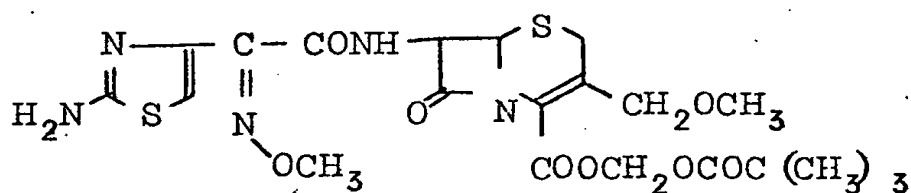
5.6~6.1 (3H, m, 7位および  $\text{CH}_2$ )

6.7~7.6 (6H, m, PhenylおよびNH)

#### 実施例 1.

7-[2-(2-アミノチアゾール-4-イル)-2-メトキシイミノアセトアミド]-3

ーメトキシメチルー3ーセフェムー4ーカルボ  
ン酸ピバロイルオキシメチルエステルの製造法



五塩化リン 488 mg を乾燥した塩化メチレン 5 ml に溶解し，オキシ塩化リン 120 mg を加え，室温で攪拌しながらピリジン 247 mg を加える。これを  $-10^{\circ}\text{C}$  まで冷却し，7ーフェノキシアセトアミドー3ーメトキシメチルー3ーセフェムー4ーカルボン酸ピバロイルオキシメチルエステル 769 mg を加え，徐々に室温にもどす。2 時間攪拌後再び  $0^{\circ}\text{C}$  に冷却し，*n*ープロピルアルコール 1.5 ml を加えて 30 分間攪拌する。さらに少量の水を加え 15 分攪拌し，酢酸エチル 50 ml を加え飽和重炭酸ナトリウム水で洗浄する。酢酸エチル層を無水硫酸マグネシウム上で乾燥し，乾燥剤を除去して減圧濃縮する。これにイソプロピルエーテルを加えてこすり，生じた沈

澱を汙取乾燥して，7-アミノ-3-メトキシ  
メチル-3-セフェム-4-カルボン酸ピバロ  
イルオキシメチルエステル 443 mgを得た。

こうして得た7-アミノ-3-メトキシメチ  
ル-3-セフェム-4-カルボン酸ピバロイル  
オキシメチルエステル 121 mg，ジエチルアニリ  
ン 141 mg，およびジメチルホルムアミド 71 mg，  
オキシ塩化リン 135 mg，2-(2-クロルアセ  
トアミドチアゾール-4-イル)-2-メトキシ  
イミノ酢酸 265 mgを用い参考例1の場合と同  
様にアミド化し，反応液を分液抽出して目的物  
を含む残渣を得，これをシリカゲル 10 g 溶媒  
系酢酸エチル- $n$ -ヘキサン (2:1) を用い  
てクロマトグラフィー処理して，7 $\beta$ -[2-  
(2-クロルアセトアミドチアゾール-4-イ  
ル)-2-メトキシイミノアセトアミド]-3  
-メトキシメチル-3-セフェム-4-カルボ  
ン酸ピバロイルオキシメチルエステル 55 mgを  
得た。

これをN，N-ジメチルアセトアミド 1 mlに

溶解し，チオ尿素 13.5 mg を加え室温で 2 時間攪拌後酢酸エチル 20 ml を加えて，飽和重炭酸ナトリウムでよく洗浄し，無水硫酸マグネシウム上で脱水乾燥し，乾燥剤を除去して減圧濃縮した。これをシリカゲル 5 g，溶媒系酢酸エチル—*n*—ヘキサン（3：1）を用いてクロマトグラフィー処理し，7—〔2—（2—アミノチアゾール—4—イル）—2—メトキシイミノアセトアミド〕—3—メトキシメチル—3—セフェム—4—カルボン酸ピバロイルオキシメチルエステル 36 mg を得た。

核磁気共鳴スペクトル（重アセトン中）  $\delta_{\text{ppm}}$

1.19 (9 H, S)

3.23 (3 H, S, 3 位  $\text{OCH}_3$ )

3.52 (2 H, S, 2 位  $\text{CH}_2$ )

3.90 (3 H, S,  $\text{OCH}_3$ )

4.18 (2 H, S, 3 位  $\text{CH}_2$ )

5.12 (1 H, d,  $J = 2.5 \text{ Hz}$ , 6 位)

5.8 ~ 6.1 (3 H, m, 7 位および  $\text{CH}_2$ )

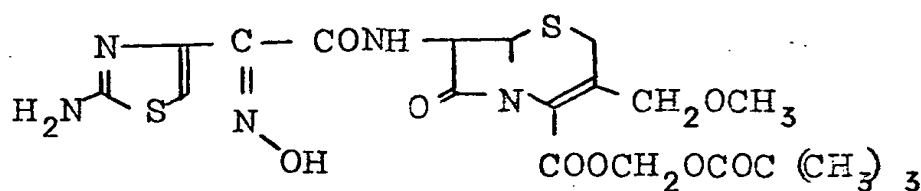
6.78 (1 H, S)

6.6 ~ 7.1 (2 H, bs, NH<sub>2</sub>)

8.01 (1 H, d, J = 4.5 Hz, NH)

## 実施例 2.

7-〔2-(2-アミノチアゾール-4-イル)-2-ヒドロキシイミノアセトアミド〕-3-メトキシメチル-3-セフェム-4-カルボン酸ピバロイルオキシメチルエステルの製造法



ジケテン 168 mg, 臭素 320 mg, 7-アミノ-3-メトキシメチル-3-セフェム-4-カルボン酸ピバロイルオキシメチルエステル 322 mg およびジエチルアニリン 299 mgを用い参考例 4 の場合と同様に反応処理して得た残渣をシリカゲル 30 g 溶媒系 n-ヘキサノール-酢酸エチル (1:1) を用いて精製し, 7-ブロムアセチルアセトアミド-3-メトキシメチル-3-セフ

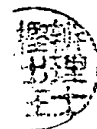


エム - 4 - カルボン酸ピバロイルオキシメチル  
 エステル 288 mg を得た。これを酢酸 5 ml に溶解  
 し亜硝酸ナトリウム 38 mg を用いて参考例 4 と  
 同様に反応，処理し，シリカゲル 15 g，溶媒  
 系 n - ヘキサン - 酢酸エチル (1 : 1) を用い  
 て精製し，7 - (2 - ブロモアセチル - 2 - ヒ  
 ドロキシイミノアセトアミド) - 3 - メトキシ  
 メチル - 3 - セフエム - 4 - カルボン酸ピバロ  
 イルオキシメチルエステル 200 mg を得た。これ  
 を N，N - ジメチルアセトアミド 5 ml に溶解し  
 チオ尿素 55 mg を用い参考例 4 と同様に処理し  
 て後，シリカゲル 10 g 溶媒，酢酸エチルを用  
 いてクロマトグラフィー処理し，7 - [2 - (2 - ア  
 ミノチアゾール - 4 - イル) - 2 - ヒドロ  
 キシイミノアセトアミド] - 3 - メトキシメ  
 チル - 3 - セフエム - 4 - カルボン酸ピバロイ  
 ルオキシメチルエステル 118 mg を得た。

核磁気共鳴スペクトル (重アセトン中)  $\delta$  ppm

1.21 (9 H, S)

3.28 (3 H, S, 3 位  $\text{OCH}_3$ )



3.61 (2 H, s, 2位 CH<sub>2</sub>)

4.27 (2 H, s, 3位 CH<sub>2</sub>)

5.21 (1 H, d, J = 2.5 Hz, 6位)

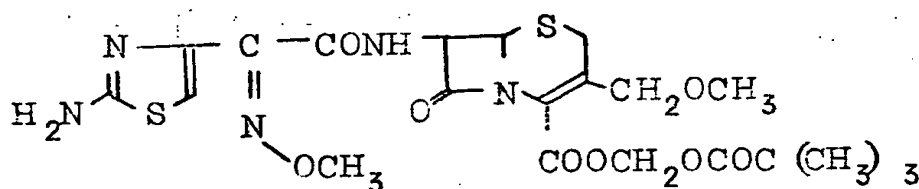
5.8 ~ 6.2 (3 H, m, 7位および CH<sub>2</sub>)

6.87 (1 H, s)

6.4 ~ 7.6 (3 H, m, NH<sub>2</sub>, OH)

9.0 (1 H, d, J = 4.5 Hz, NH)

### 実施例 3.



7-〔2-(2-クロルアセトアミドチアゾール-4-イル)-2-メトキシイミノアセトアミド〕-3-メトキシメチル-3-セフエム-4-カルボン酸 (シン異性体) 1 g, ピパリン酸ブロムメチルエステル 380 mg および弗化カリ 240 mg をジメチルスルホキシド 10 ml に加え, 室温で 1 時間攪拌する。反応液に酢酸エチル 100 ml を加え, 水, 5% 重曹水, 10% 重硫酸

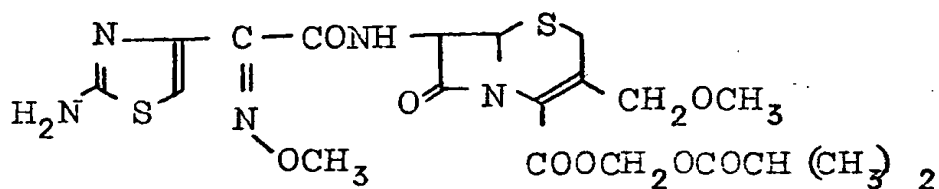


カリウム水溶液，飽和食塩水で順次洗浄し，硫酸マグネシウムで乾燥後，減圧で溶媒を留去する。残留物をシリカゲルを用いたカラムクロマトグラフィー〔溶媒，クロロホルム－酢酸エチル（1：1）〕で精製すると，7－〔2－（2－クロルアセトアミドチアゾール－4－イル）－2－メトキシイミノアセトアミド〕－3－メトキシメチル－3－セフエム－4－カルボン酸ピバロイルオキシメチルエステル 300 mg が淡黄色粉末状で得られた。

上記化合物およびチオ尿素 60 mg をジメチルアセトアミド 3 ml に溶かし，室温で4時間攪拌する。反応液を飽和重曹水 10 ml 中に注ぎ，酢酸エチルで抽出する。抽出液を10%重硫酸カリウム水溶液，飽和食塩水で順次洗った後，硫酸マグネシウムで乾燥後，減圧で濃縮する。残留物をシリカゲルを用いたカラムクロマトグラフィー〔溶媒，酢酸エチル－n－ヘキサン（3：1）〕で精製すると，7－〔2－（2－アミノチアゾール－4－イル）－2－メトキシイミ

ノアセトアミド〕-3-メトキシメチル-3-セフェム-4-カルボン酸ピバロイルオキシメチルエステル 200 mgを得た。本品は実施例 1 の方法で得た化合物と同一であることを核磁気共鳴スペクトル，赤外線吸収スペクトルで確認した。

#### 実施例 4.



実施例 3 の方法に従つて，ピバリン酸ブロムメチルエステルの代りにイソ酪酸ブロムメチルエステル 360 mgを用いて反応させ，全く同様に処理することによつて，7-[2-(2-アミノチアゾール-4-イル)-2-メトキシイミノアセトアミド]-3-メトキシメチル-3-セフェム-4-カルボン酸 イソブチリルオキシメチルエステル 180 mgを微黄色粉末状に得る。

核磁気共鳴スペクトル (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta_{\text{ppm}}$  :

1.20 (6 H, d, J = 6.5)

2.66 (1 H, Septet, J = 6.5)

3.21 (3 H, s)

3.40 (2 H, ABq)

4.01 (3 H, s)

4.16 (2 H, s)

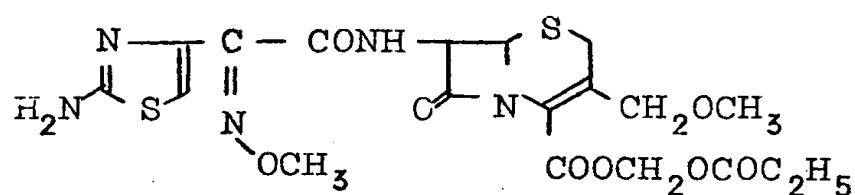
5.05 (1 H, d, J = 5)

5.6 ~ 6.2 (5 H, m)

6.65 (1 H, s)

8.06 (1 H, d, J = 9)

# 実施例 5.



実施例 3 の方法に従つて，ピバリン酸ブロム  
メチルエステルの代りにプロピオン酸ブロムメ  
チルエステル 340 ㍉を用いて反応させ，全く同  
様に処理することによつて，7-[2-(2-

アミノチアゾール-4-イル)-2-メトキシ  
 イミノアセトアミド]-3-メトキシメチル-  
 3-セフェム-4-カルボン酸 プロピオニル  
 オキシメチルエステルが殆ど無色の粉末状で  
 165 mg 得られた。

核磁気共鳴スペクトル (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta_{\text{ppm}}$  :

1.17 (3 H, t, J = 6.5)

2.41 (2 H, q, J = 6.5)

3.20 (3 H, s)

3.35 (2 H, AB q)

4.02 (3 H, s)

4.17 (2 H, s)

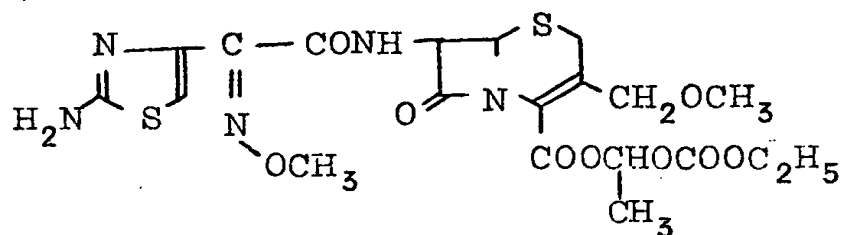
5.09 (1 H, d, J = 5)

5.6 ~ 6.3 (5 H, m)

6.68 (1 H, s)

8.25 (1 H, d, J = 9)

#### 実施例 6.



実施例 3 の方法に従つて，ピバリン酸ブロム  
メチルエステルの代りに  $\alpha$ -エトキシカルボニ  
ルオキシエチルブロマイド ( $\alpha$ -エトキシカル  
ボニルオキシエチルクロリド 600 mg，臭化ナト  
リウム 800 mg をアセトニトリル 3 ml 中 10 時間  
加熱して調整) を用いて反応させ，全く同様に  
処理することによつて，7-[2-(2-アミ  
ノチアゾール-4-イル)-2-メトキシイミ  
ノアセトアミド]-3-メトキシメチル-3-  
セフェム-4-カルボン酸 1-エトキシカル  
ボニルオキシエチルエステル 60 mg を淡黄色粉  
末として得る。

核磁気共鳴スペクトル (CDC  $\text{Cl}_3$ )  $\delta_{\text{ppm}}$  :

1.30 (3 H, t,  $J=7$ )

1.61 (3 H, d,  $J=5$ )

3.22 (3 H, s)

3.42 (2 H, ABq)

4.03 (3 H, s)

4.15 (2 H, s)

4.21 (2 H, q,  $J=7$ )

5.10 (1H, d, J = 5)

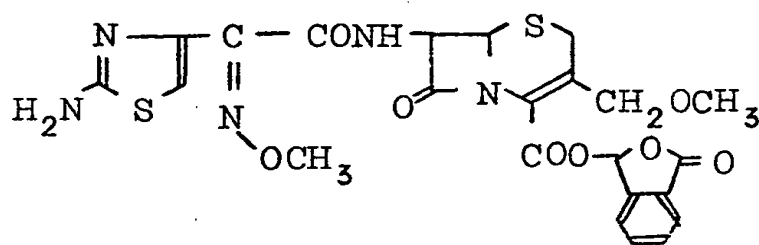
5.6 ~ 6.2 (3H, m)

6.70 (1H, s)

6.92 (1H, q)

8.20 (1H, d, J = 9)

### 実施例 7.



7 - [ 2 - ( 2 - クロルアセトアミドチアゾール - 4 - イル ) - 2 - メトキシイミノアセトアミド ] - 3 - メトキシメチル - 3 - セフエム - 4 - カルボン酸 ( シン異性体 ) 1 g をジメチルスルホキシド 10 ml 中に加え , トリエチルアミン 200 mg を加え , ついでフタリジルブロマイド 420 mg を加える。室温で 30 分攪拌後 , 酢酸エチル 100 ml を加え , 水 , 5 % 重曹水 , 飽和重硫酸カリウム水溶液 , 飽和食塩水で順次洗浄し ,

特許  
出願  
第 1000  
号

硫酸マグネシウムで乾燥後，減圧で溶媒を留去する。残留物をシリカゲルを用いたカラムクロマトグラフィー〔溶媒，クロロホルム－酢酸エチル（1：1）〕で精製すると，7－〔2－（2－クロルアセトアミドチアゾール－4－イル）－2－メトキシイミノアセトアミド〕－3－メトキシメチル－3－セフェム－4－カルボン酸フタリジルエステル 710 mg が淡黄色粉末として得られる。

上記化合物 300 mg をチオ尿素 60 mg とジメチルアセトアミド 3 ml 中，室温で4時間反応させ以下実施例3の方法に従って処理すると，7－〔2－（2－アミノチアゾール－4－イル）－2－メトキシイミノアセトアミド〕－3－メトキシメチル－3－セフェム－4－カルボン酸フタリジルエステル 120 mg を得る。

核磁気共鳴スペクトル ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{ppm}}$  :

3.22 (3H, s)

3.50 (2H, s)

3.95 (3H, s)

4.17 (2 H, S)

5.10 (1 H, d)

5.82 (1 H, m)

6.58 (0.6 H, S)

6.67 (0.4 H, S)

7.3~8.3 (5 H, m)

8.5 (2 H, br)

#### 実施例 8.

実施例 2 の方法に順じて次の化合物を得る。

- (1) 7-[2-(2-アミノチアゾール-4-イル)-2-ヒドロキシミノアセトアミド]-3-メトキシメチル-3-セフェム-4-カルボン酸 アセトキシメチルエステル
- (2) 7-[2-(2-アミノチアゾール-4-イル)-2-ヒドロキシミノアセトアミド]-3-メトキシメチル-3-セフェム-4-カルボン酸 イソバレリルオキシメチルエステル
- (3) 7-[2-(2-アミノチアゾール-4-イル)-2-ヒドロキシミノアセトアミド]-3-メトキシメチル-3-セフェム-4-カルボン酸



イル) - 2 - ヒドロキシイミノアセトアミド]  
- 3 - メトキシメチル - 3 - セフェム - 4 -  
カルボン酸    フタリジルエステル

### 実施例 9.

実施例 1 の方法に順じて次の化合物を得る。

- (1)    7 - [ 2 - ( 2 - アミノチアゾール - 4 -  
          イル) - 2 - メトキシイミノアセトアミド ]  
          - 3 - メトキシメチル - 3 - セフェム - 4 -  
カルボン酸    アセトキシメチルエステル
- (2)    7 - [ 2 - ( 2 - アミノチアゾール - 4 -  
          イル) - 2 - メトキシイミノアセトアミド ]  
          - 3 - メトキシメチル - 3 - セフェム - 4 -  
カルボン酸    イソバレリルオキシメチルエス  
                  テル
- (3)    7 - [ 2 - ( 2 - アミノチアゾール - 4 -  
          イル) - 2 - エトキシイミノアセトアミド ]  
          - 3 - メトキシメチル - 3 - セフェム - 4 -  
カルボン酸    ビバロイルオキシメチルエステル
- (4)    7 - [ 2 - ( 2 - アミノチアゾール - 4 -

イル) - 2 - メトキシイミノアセトアミド]  
- 3 - エトキシメチル - 3 - セフエム - 4 -  
カルボン酸    ピバロイルオキシメチルエステ  
ル

### 実施例 10

7 - [ 2 - ( 2 - アミノチアゾール - 4 - イ  
ル) - 2 - ヒドロキシイミノアセトアミド ] -  
3 - メトキシメチル - 3 - セフエム - 4 - カル  
ボン酸    ピバロイルオキシメチルエステル 500  
mg を酢酸エチル 20 ml にとこした液に塩化水素  
を飽和したエーテル 2 ml を加え，減圧で約 5 ml  
迄濃縮し，ついでジイソプロピルエーテル 20  
ml を加える。析出した結晶をろ取し，ジイソプ  
ロピルエーテルで洗浄，乾燥すると，7 - [ 2  
- ( 2 - アミノチアゾール - 4 - イル) - 2 -  
ヒドロキシイミノアセトアミド ] - 3 - メトキ  
シメチル - 3 - セフエム - 4 - カルボン酸    ピ  
バロイルオキシメチルエステル    塩酸塩が得ら  
れる。収量 480 mg。

全く同様にして，7-[2-(2-アミノチ  
アゾール-4-イル)-2-メトキシイミノア  
セトアミド]-3-メトキシメチル-3-セフ  
エム-4-カルボン酸 ピバロイルオキシメチ  
ルエステル 500 mg から，その塩酸塩を 470 mg 得  
る。

特許出願人 三 共 株 式 会 社  
代 理 人 弁 理 士 檜 出 庄 治

手 続 補 正 書 ( 自 発 )

昭和55年11月11日

特許庁長官 島 田 春 樹 殿

1. 事件の表示

昭和55年特許願第 136449 号

2. 発明の名称

経口用セフアロスポリン化合物

3. 補正をする者

事件との関係 特許出願人  
住 所 〒103 東京都中央区日本橋本町3丁目1番地の6  
名 称 ( 185 ) 三共株式会社  
代表者 取締役社長 河 村 喜 典

4. 代 理 人

居 所 〒140 東京都品川区広町1丁目2番58号  
三 共 株 式 会 社 内  
電 話 492-3131

氏 名 弁理士 ( 6007 ) 櫻 出 庄 治

5. 補正により増加する発明の数 なし

6. 補正の対象 明細書の発明の詳細な説明の欄

7. 補正の内容 別紙の通り



1. 明細書第 16 頁下から 3 乃至 2 行目の  
「N-ヒドロキシフタルイミドエステル」の後  
に、  
「N-ヒドロキシベンズトリアゾールエステル」  
を挿入する。
2. 同第 29 頁 6 行目の  
「 $J = 2.5 \text{ Hz}$ 」を  
「 $J = 5 \text{ Hz}$ 」と訂正する。
3. 同第 29 頁 7 行目の  
「 $J = 2.5, 4.5 \text{ Hz}$ 」を  
「 $J = 5, 9 \text{ Hz}$ 」と訂正する。
4. 同第 31 頁 12 および 13 行目の  
「 $J = 2.5 \text{ Hz}$ 」を  
「 $J = 5 \text{ Hz}$ 」と訂正する。
5. 同第 33 頁 3 および 5 行目の  
「 $J = 3 \text{ Hz}$ 」を  
「 $J = 6 \text{ Hz}$ 」と訂正する。
6. 同第 33 頁 6 行目の  
「 $J = 2.5 \text{ Hz}$ 」を  
「 $J = 5 \text{ Hz}$ 」と訂正する。

7. 同第 3 3 頁 7 行目の

「 $J = 2.5, 4.5 \text{ Hz}$ 」を

「 $J = 5, 9 \text{ Hz}$ 」と訂正する。

8. 同第 3 3 頁 9 行目の

「 $J = 4.5 \text{ Hz}$ 」を

「 $J = 9 \text{ Hz}$ 」と訂正する。

9. 同第 3 4 頁 1 0 行目の

「 $J = 2.5 \text{ Hz}$ 」を

「 $J = 5 \text{ Hz}$ 」と訂正する。

10. 同第 3 4 頁 1 1 行目の

「 $J = 2.5, 4.5 \text{ Hz}$ 」を

「 $J = 5, 9 \text{ Hz}$ 」と訂正する。

11. 同第 3 8 頁 1 および 2 行目の

「 $J = 2.5 \text{ Hz}$ 」を

「 $J = 5 \text{ Hz}$ 」と訂正する。

12. 同第 3 9 頁 1 4 行目の

「 $J = 2.5 \text{ Hz}$ 」を

「 $J = 5 \text{ Hz}$ 」と訂正する。

13. 同第 4 2 頁 下から 3 行目の

「 $J = 2.5 \text{ Hz}$ 」を

「 $J = 5 \text{ Hz}$ 」と訂正する。

14. 同第 4 3 頁 2 行目の

「 $J = 4.5 \text{ Hz}$ 」を

「 $J = 9 \text{ Hz}$ 」と訂正する。

15. 同第 4 5 頁 3 行目の

「 $J = 2.5 \text{ Hz}$ 」を

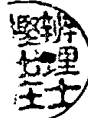
「 $J = 5 \text{ Hz}$ 」と訂正する。

16. 同第 4 5 頁 7 行目の

「 $J = 4.5 \text{ Hz}$ 」を

「 $J = 9 \text{ Hz}$ 」と訂正する。

以上



手 続 補 正 書 ( 自 発 )

昭和56年 7 月 16 日

特許庁長官 島 田 春 樹 殿



1. 事件の表示

昭和55年特許願第136449号

2. 発明の名称

経口用セファロスポリン化合物

3. 補正をする者

事件との関係 特許出願人

住所 〒103 東京都中央区日本橋本町3丁目1番地の6

名称 (185) 三共株式会社

代表者 取締役社長 河村 喜典

4. 代理人

居所 〒140 東京都品川区広町1丁目2番58号

三共株式会社内

電話 492-3131

氏名 弁理士 (6007) 樫出 庄治



5. 補正により減少する発明の数 1

6. 補正の対象 明細書の特許請求の範囲の欄及び発明の詳細な説明の欄

7. 補正の内容 別紙の通り (特許明細書)





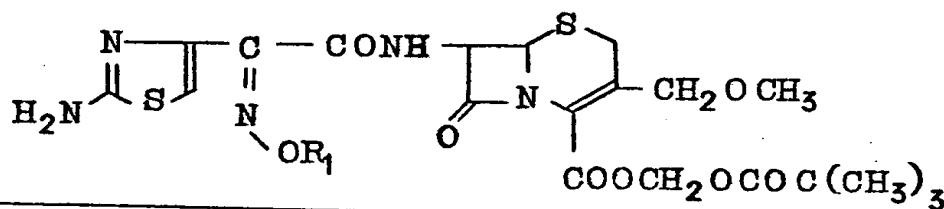
訂 正 明 細 書

1. 発 明 の 名 称

経口用セファロスポリン化合物

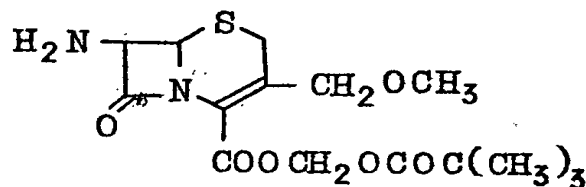
2. 特 許 請 求 の 範 囲

(1) 一 般 式

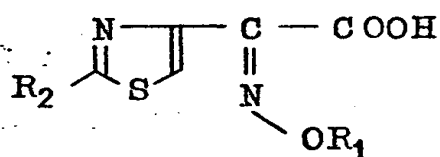


(式中、 $\text{R}_1$ はメチル基またはエチル基を表わす。)で示されるセファロスポリン化合物(シン異性体)およびその薬学的に許容し得る酸付加塩。

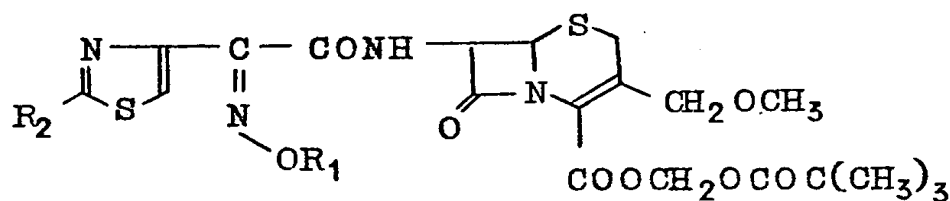
(2) 式



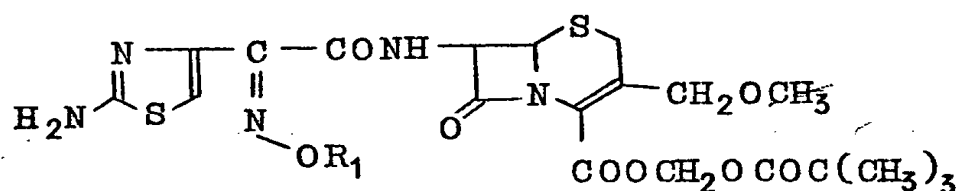
で示される化合物を、一般式



(式中、 $\text{R}_2$ はアミノ基または保護されたアミノ基を、 $\text{R}_1$ はメチル基またはエチル基を表わす。)で示されるカルボン酸またはその反応性誘導体と反応させ、一般式



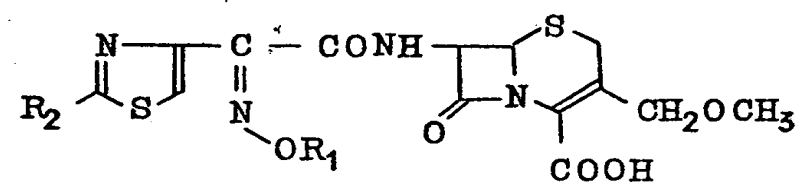
(式中、 $\text{R}_1$ および $\text{R}_2$ は前述したものと同意義を有する。)を有する化合物を製造し、 $\text{R}_2$ が保護されたアミノ基である場合にはその保護基を除去することを特徴とする一般式



(式中、 $\text{R}_1$ は前述したものと同意義を有する。)

で示されるセファロsporin化合物（シン異性体）およびその薬学的に許容し得る酸付加塩の製造法。

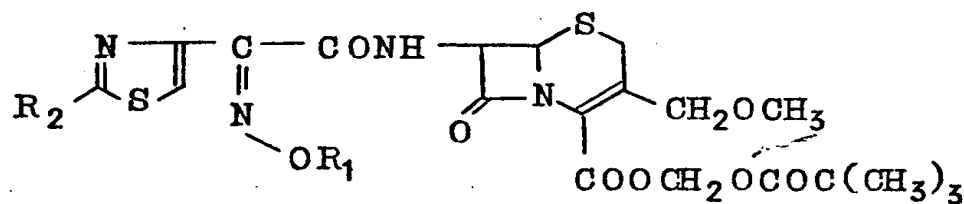
(3) 一般式



（式中、 $\text{R}_1$  はメチル基またはエチル基、 $\text{R}_2$  はアミノ基または保護されたアミノ基を表わす。）で示されるカルボン酸化合物またはその反応性誘導体を一般式

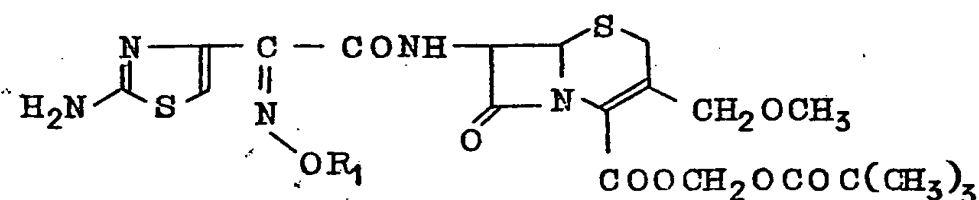


（式中、 $\text{X}$  はハロゲン原子を表わす。）で示される化合物と反応させ、一般式



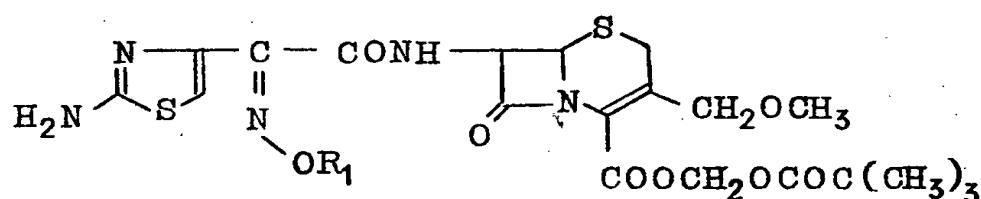
（式中、 $\text{R}_1$  および  $\text{R}_2$  は前述したものと同意義を有する。）を有する化合物を製造し、 $\text{R}_2$

が保護されたアミノ基である場合にはその保護基を除去することを特徴とする一般式



(式中、 $R_1$ は前述したものと同意義を有する。)で示されるセフアロスポリン化合物(シン異性体)およびその薬学的に許容し得る酸付加塩の製造法。

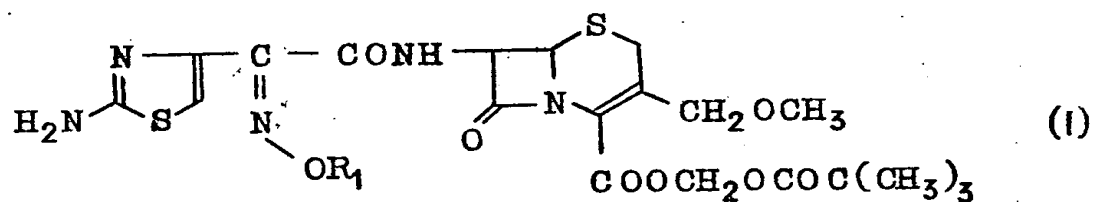
#### (4) 一般式



(式中、 $R_1$ はメチル基またはエチル基を表わす。)で示されるセフアロスポリン化合物(シン異性体)およびその薬学的に許容し得る酸付加塩を有効成分として含有する経口投与用細菌感染症治療剤。

### 3. 発明の詳細な説明

本発明は経口投与用セファロスポリン化合物  
に関する。更に詳しくは、本発明は一般式(I)



(式中、 $R_1$ はメチル基またはエチル基を表わす。)で示されるセフアロスポリン化合物(シン異性体)およびその薬学的に許容し得る酸付加塩、その製造法並びにその化合物を有効成分として含有する経口投与用細菌感染<sup>症</sup>治療剤に関する。

本発明に係る前記一般式(I)を有する化合物は新規化合物であり、消化管からの吸収がよく、且つ生体内で速かに4位のエステル部分が分解してカルボン酸型になるため、カルボン酸型化合物の高い血中濃度を得ることができ、したがって経口投与によつてグラム陽性菌およびグラム陰性菌等の感染症の治療に対して極めて顕著

な効果を有する広範囲抗生物質である。カルボン酸型化合物も新規な化合物であり、その抗菌活性は後述するように極めてすぐれた活性を有する。

ペニシリン系、セファロスポリン系抗生物質には、多くの優れた効果を有する化合物がみられるが、消化管からの吸収のよいものは極めて少なく、そのために実用化されないまま開発を断念された化合物も<sup>な</sup>少なくない。殊にセファロスポリン系抗生物質においてはセファレキシンあるいはその類似体のように限られた構造を有する化合物のみが実用に供されているにすぎない。例えば注射用セファロスポリン剤として汎用されているセファロチン、セファゾリン、セフトゾール等を経口投与した場合の尿中回収率はいずれも投与量の5%前後で、消化管からの吸収は極めて悪いことが知られている。その理由はセファロスポリンの4位のカルボキシル基の解離度が大きく（pKa値が小さく）酸性が強いためである。

昭和  
三十九  
年  
七月  
三十一  
日

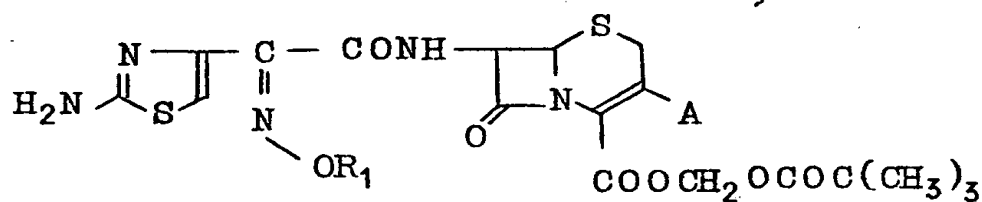
そこでペニシリンの3位およびセファロスポ  
リンの4位のカルボキシル基をエステル化する  
ことによつて、消化管からの吸収を改善しよう  
とする試みがなされており、ペニシリン系化合  
物については一、二実用化されているものがあるが、セファロスポリン系化合物についてはみ  
られない。

例えばセファマンドールのアセトキシメチル  
エステルに関してザ・ジャーナル・オブ・アン  
チバイオチックス，32巻，11号，1155頁  
(1979年)に報告されているが、それによると、  
エステル化によつて水に難溶性になるため吸収  
は改善されない、従つてプロピレングリコール  
のような有機溶媒の溶液として投与することに  
よつてのみ吸収がある程度改善されることが記  
述されている。また一方、水に溶けやすいエス  
テルとしてジャーナル・オブ・メデイシナルケ  
ミストリー，22巻，657頁(1979年)に研  
究結果が報告されているが、この場合は化学的  
に不安定なため、吸収はよくならなかつたと記

述されている。

本発明者は、長年に亘つてセファロスポリン化合物の化学的修飾による消化管からの吸収の改善、経口投与による血中濃度の増大について研究を重ねたが、それらの性質は、化合物の構造全体に関連し、構造の一部に変化があれば同じような化学的修飾例えばエステル化を行なつても、その消化管からの吸収は全く予測し得ないことを知つた。本発明は、そのような研究の結果なされたものである。

即ち、本発明の化合物と一見構造が類似している下記公知化合物のピバロイルオキシメチルエステルを合成し、経口投与による尿中回収率を試験したところ、必ずしも良い結果は得られず、この系統の化合物に関しては3位の置換基が極めて重要な役割を果していることを見出した。





化合物 1      $R_1 = \text{CH}_3$       $A = \text{CH}_2\text{OCOCCH}_3$

2      $R_1 = \text{CH}_3$       $A = \text{CH}_2\text{S} \begin{array}{c} \text{N} - \text{N} \\ \parallel \quad \parallel \\ \text{N} \quad \text{N} \\ | \\ \text{CH}_3 \end{array}$

本発明に係る前記式(I)を有する化合物は、以下に述べる方法、すなわち

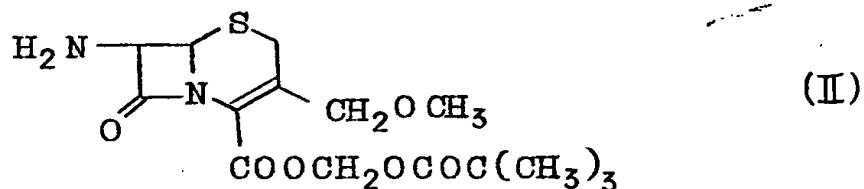
(a) エステル化された7-アミノ-3-メトキシメチルセファロsporin(II)のアシル化法あるいは

(b) 化合物(I)に対応するカルボン酸またはそのアミノ基が保護された化合物(V)のエステル化法および脱保護化法

によつて製造することができる。

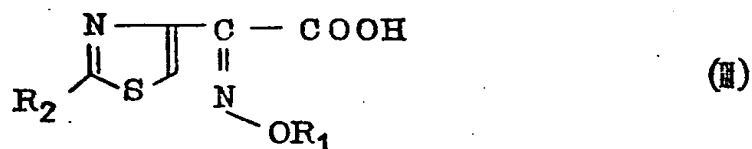
上記の方法は具体的には次のように実施される。

(a) は式

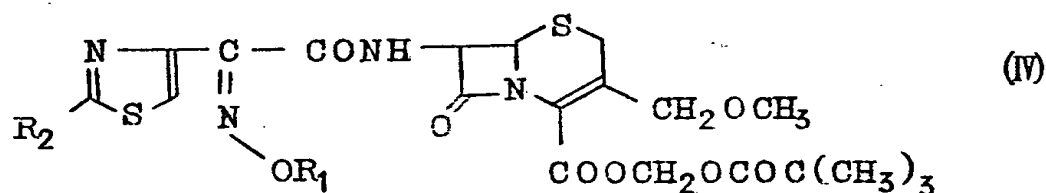




で示される化合物を、一般式



(式中、 $\text{R}_2$  はアミノ基または保護されたアミノ基を、 $\text{R}_1$  はメチル基またはエチル基を表わす) で示されるカルボン酸またはその反応性誘導体と反応させ、一般式



(式中、 $\text{R}_1$  および  $\text{R}_2$  は前述したものと同意義を有する。) を有する化合物を製造し、 $\text{R}_2$  が保護されたアミノ基である場合にはその保護基を除去することによつて目的化合物(I)が製造される。

上記式中、 $\text{R}_2$  が保護されたアミノ基である場合のアミノ基の保護基としては、容易に除去されてアミノ基に復元されるものが好ましく、そ

れ自体公知の保護基例えば酸処理で除去しうるトリチル基、ホルミル基、 $t$ -ブトキシカルボニル基、2-エトキシカルボニル-1-メチルビニル基、アルカリ処理で除去できる2-メチルスルホニルエチルオキシカルボニル基、チオ尿素処理で除去しうるクロルアセチル基などが使用される。

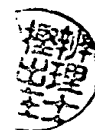
本方法はアシル化工程と必要な場合には脱保護工程との2工程よりなる。

アシル化工程において式(Ⅷ)を有する化合物は遊離のまゝ或いはその反応性誘導体として使用されるが、遊離のまゝ使用する場合には適当な縮合剤を用いる。縮合剤としてはジシクロヘキシルカルボジイミドのようなジ置換カルボジイミド、カルボニルジイミダゾール、チオニルジイミダゾールのようなイミダゾライド、N-エトキシカルボニル-2-エトキシ-1,2-ジヒドロキノリン或いはジメチルホルムアミドとオキシ塩化リン、塩化チオニルなどから調整されるピルスマイヤー試薬などがあげられる。式(Ⅷ)

を有する化合物の反応性誘導体としては、酸ハライド、酸無水物、混合酸無水物、活性エステル、活性アミド、酸アジド等があげられる。混合酸無水物としては炭酸モノメチルエステルや炭酸モノイソブチルエステルなどの炭酸モノ低級アルキルエステルとの混合<sup>酸</sup>無水物や、ピバリン酸やトリクロル酢酸などの低級アルカン酸との混合酸無水物が使用され、活性エステルとしては p-ニトロフェニルエステル、ペンタクロルフェニルエステル、N-ヒドロキシフタルイミドエステル、N-ヒドロキシベンズトリアゾールエステルなどがあげられる。



本工程は通常溶媒中で行なうのが好ましく、使用される溶媒は本反応に悪影響を与えないものであれば限定なく、例えばアセトン、メチルエチルケトン、テトラヒドロフラン、ジオキサン、酢酸エチル、クロロホルム、ジクロルメタン、アセトニトリル、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシドなどの不活性有機溶媒或いは水との混合溶媒などが使用される。使用さ

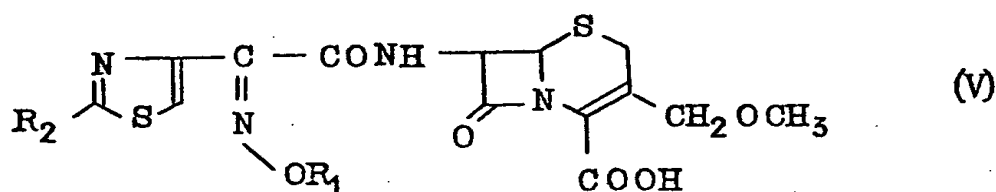


れる反応性誘導体の種類によつては必要に応じ塩基を存在させることがある。塩基の例としてはアルカリ金属化合物例えば重炭酸ナトリウム、重炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウムなど、脂肪族、芳香族、含窒素複素環塩基例えばトリエチルアミン、ジメチルアニリン、ジエチルアニリン、N-メチルピペリジン、N-メチルピロリジン、ピリジン、コリジン、ルチジンがあげられる。反応温度に特に限定はないが通常反応は室温又は冷却下で行なわれる。反応に要する時間は主としてアシル化方法の種類、反応温度等によつても異なるが通常数十分乃至数十時間である。反応終了後、式(IV)を有する化合物は常法によつて反応混合物から採取される。例えば反応溶媒が水混和性の場合には一旦減圧で留去した後水不混和性溶媒に代え、溶媒が水不混和性の場合はそのまゝ酸および塩基で洗い、乾燥した後溶媒を留去することによつて得られる。必要に応じ常法例えば各種クロマトグラフィー等によつて精製することもできる。

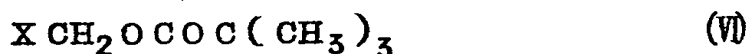


脱保護工程は先に述べたように、各保護基の特性に基づいて常法によつてそれらの保護基を除去し、粗生成物を精製して式(I)を有する目的化合物を得ることができる。

また、(b)は一般式



(式中、 $\text{R}_1$  および  $\text{R}_2$  は前述したものと同意義を有する) を有するカルボン酸化合物またはその反応性誘導体を式



(式中、 $\text{X}$  は塩素、臭素または沃素のようなハロゲン原子を表わす。) を有する化合物と反応させ前記式(VI)を有する化合物を得て、更に  $\text{R}_2$  が保護されたアミノ基である場合には(a)法と同様にして脱保護することによつて目的化合物(I)が製造される。

本反応において、式(VI)を有する化合物を縮合



に有利な反応性誘導体として使用してもよい。式(V)を有する化合物のカルボン酸部分の反応性誘導体としては、例えばナトリウム、カリウムのような金属との塩、トリエチルアミン、ジシクロヘキシルアミンのような有機アミンとの塩等があげられる。反応は適当な溶媒中で行なうのが好ましく、そのような溶媒としては本反応に悪影響をおよぼさないもの例えばジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、ジメチルスルホキシド、ヘキサメチルトリアミドホスフェート、アセトニトリル等或いは他の不活性有機溶媒との混合溶媒があげられる。反応は通常室温または冷却下に行なうのが好ましい。反応に要する時間は通常数分乃至数時間である。反応終了後、反応混合物を水不混和性溶媒で稀釈し、重硫酸カリウム水溶液および塩基水溶液で洗い、乾燥後溶媒を留去することによつて本反応の目的化合物を得ることができる。このものは更に常法例えば各種クロマトグラフィーにより精製することができる。アミノ基が保護され

ている場合には、前記式(Ⅳ)を有する化合物の脱保護と同様にしてアミノ基に変換される。

以上の製造法によつて得られる前記式(I)を有する本発明の化合物は、前記の如く消化管からの吸収がよく、カルボン酸型化合物の高い血中濃度を与えるので経口投与が可能であり、製薬的常法によつて例えばデンプン、乳糖、白糖、炭酸カルシウム、リン酸カルシウム、ポリエチレングリコール等の賦形剤、例えばアラビアゴム、カルボキシメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース等の結合剤、例えばステアリン酸マグネシウム、タルク、ラウリル硫酸ナトリウム等の滑沢剤、例えばカルボキシメチルセルロースカルシウム等の崩壊剤などと混合してカプセル剤、散剤、顆粒剤、錠剤等経口投与剤を製造することができる。その投与量は、年齢、体重、症状等によつても異なるが、成人に対し1日約0.2乃至5g、好ましくは0.5乃至3gであり、3乃至4回に分けて与えることができる。



本発明の化合物を経口投与すると、前述の如く、腸管より容易に吸収され、生体内で加水分解されて対応するカルボン酸(1')



$\mu g/ml$  ) は下記 の如く極めて顕著なものである。



A

h

$$R_1 = CH_3$$
$$R_1 = C_2H_5$$



スタヒロコツカス・アウレ ウス 209P	0.4	0.2
エシエリヒア・コリ NIHJ	0.4	0.8
シゲラ・フレキシネリ	0.8	0.4
クレブシエラ・ニューモニエ	0.1	0.2
プロテウス・ブルガリス	0.01	0.01
サルモネラ・エンテリチジス	0.2	0.4

また本発明の化合物および前述の類縁化合物  
(化合物1および2)をマウスに経口投与した  
時の尿中回収率(対応するカルボン酸の量)は  
夫々次の通りである。

尿中回収率(%) (0～24時間)

実施例1の化合物	75.9
実施例2の化合物	78
化合物1	8
化合物2	14



このように本発明は上記化合物 1 および 2 のようなセフアロスポリン化合物の 3 位の置換基をメトキシメチル基にすることによつて消化管吸収が極めて良くなる点に特長がある。

次に参考例および実施例をあげて前記式(I)を有する本発明の化合物の製造方法を具体的に説明するが、本発明はこれによつて限定されるものではない。なお、本発明の化合物のオキシム部分の異性体はすべてシン型である。

#### 参考例 1.

#### 7 - フェノキシアセトアミド - 3 - メトキシ メチル - 3 - セフエム - 4 - カルボン酸ピバロ イルオキシメチルエステルの製造法

7 - フェノキシアセトアミド - 3 - メトキシ  
メチル - 3 - セフエム - 4 - カルボン酸ナトリ  
ウム塩 1 g をジメチルスルホキシド 50 ml に溶  
解し、ピバロイルオキシメチルプロミド 975 mg  
を加えて室温で 15 分間攪拌後、酢酸エチル  
200 ml を加え、飽和重炭酸ナトリウム水溶液 50  
ml、飽和重硫酸カリウム水溶液 50 ml で順次洗



浄し、無水硫酸マグネシウムで脱水乾燥後、乾燥剤を除去して減圧濃縮する。

こうして得た残渣をシリカゲル 100 g、溶媒系 n-ヘキサン-酢酸エチル (1:1) を用いてクロマトグラフィー処理し、7-フェノキシアセトアミド-3-メトキシメチル-3-セフェム-4-カルボン酸ピバロイルオキシメチルエステル 750 mg を得た。

核磁気共鳴スペクトル ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm

1.25 (9 H, s)

3.35 (3 H, s, 3位  $\text{OCH}_3$ )

3.54 (2 H, s, 2位  $\text{CH}_2$ )

4.29 (2 H, s, 3位  $\text{CH}_2$ )

4.58 (2 H, s,  $\text{CH}_2\text{-O-Phen}$ )

5.01 (1 H, d,  $J=5\text{ Hz}$ , 6位)

5.6 ~ 6.1 (3 H, m, 7位および  $\text{CH}_2$ )

6.7 ~ 7.6 (6 H, m, Phenyl および NH)

## 参考例 2

(a) 7-[2-(2-クロルアセトアミドチアゾール-4-イル)-2-メトキシイミノアセ

トアミド] - 3 - メトキシメチル - 3 - セフエ  
ム - 4 - カルボン酸ジフエニルメチルエステル  
の製造法

反応液(A) ジメチルホルムアミド 0.057 ml に、氷冷  
攪拌しながらオキシ塩化リン 0.061 ml を加え、  
40℃ に加温して1時間攪拌後、乾燥した塩  
化メチレンを用い2回共沸する。これに酢酸  
エチル 1 ml を加え、室温ではげしく攪拌しな  
がら 2 - ( 2 - クロルアセトアミドチアゾー  
ル - 4 - イル ) - 2 - メトキシイミノ酢酸  
200 mg を加え 30 分間反応する。

混合液(B) 一方、7 - アミノ - 3 - メトキシメチ  
ル - 3 - セフエム - 4 - カルボン酸ジフエニ  
ルメチルエステル 200 mg をジエチルアニリン  
145 mg と共に、乾燥した塩化メチレン 5 ml に  
溶解し、-5℃ に冷却して攪拌する。

この混合液(B)に前述の反応液(A)を滴下して15  
分間攪拌後、反応液を減圧濃縮する。

残渣を酢酸エチル 20 ml および水 5 ml を用い  
て分液する。酢酸エチル層を分離し、さらに順

次、飽和重炭酸ナトリウム水 5 ml、5 % 塩酸水 5 ml、飽和食塩水 5 ml で洗浄し、無水硫酸マグネシウムを加えて脱水乾燥する。乾燥剤を除去して母液を減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲル (Kieselgel-60) 30 g、溶媒系 n-ヘキサン-酢酸エチル (3:2) を用いてクロマトグラフィー処理し、7-[2-(2-クロルアセチルアミノチアゾール-4-イル)-2-メトキシイミノアセトアミド]-3-メトキシメチル-3-セフェム-4-カルボン酸ジフェニルメチルエステル 213 mg を得た。

核磁気共鳴スペクトル ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{ppm}}$

3.19 (3H, s, 3位  $\text{OCH}_3$ )

3.51 (2H, s, 2位  $\text{CH}_2$ )

4.09 (3H, s,  $\text{OCH}_3$ )

4.20 (2H, s, 3位  $\text{CH}_2$ )

4.22 (2H, s,  $\text{ClCH}_2\cdot\text{CO}$ )

5.02 (1H, d,  $J=5\text{ Hz}$ , 6位)

5.86 (1H, d.d,  $J=5, 9\text{ Hz}$ , 7位)

6.7 ~ 7.6 (12H, m)



(b) 7 - [ 2 - ( 2 - クロルアセトアミノチア  
ゾール - 4 - イル ) - 2 - メトキシイミノアセ  
トアミド ] - 3 - メトキシメチル - 3 - セフエ  
ム - 4 - カルボン酸の製造法

参考例 2 - (a) の方法で得た 7 - [ 2 - ( 2 -  
クロルアセトアミノチアゾール - 4 - イル ) -  
2 - メトキシイミノアセトアミド ] - 3 - メト  
キシメチル - 3 - セフエム - 4 - カルボン酸  
ジフエニルメチルエステル 7.65 g を常法通り  
塩化メチレン 25 ml、アニソール 5 ml およびト  
リフルオロ酢酸 20 ml で室温 30 分反応後、イ  
ソプロピルエーテル 300 ml を加えて析出物をろ  
取すると、7 - [ 2 - ( 2 - クロルアセトアミ  
ドチアゾール - 4 - イル ) - 2 - メトキシイミ  
ノアセトアミド ] - 3 - メトキシメチル - 3 -  
セフエム - 4 - カルボン酸 ( シン異性体 ) 5.95  
g が得られた。

核磁気共鳴スペクトル ( 重アセトンと重 DMSO 混液 )

$\delta$  ppm

3.30 ( 3H, s, OCH<sub>3</sub> 3位 )

3.60 (2H, s, 2位 CH<sub>2</sub>)

3.97 (3H, s, OCH<sub>3</sub>)

4.25 (2H, s, 3位 -CH<sub>2</sub>-)

4.37 (2H, s, ClCH<sub>2</sub>CO)

5.20 (1H, d, 6位 H)

5.90 (1H, d, 7位 H)

7.40 (1H, s, チアゾール 5位)

9.50 (1H, d, 7位 CONH)

### 参考例 3

7 - [ 2 - ( 2 - アミノチアゾール - 4 - イ  
ル ) - 2 - メトキシイミノアセトアミド ] - 3  
- メトキシメチル - 3 - セフエム - 4 - カルボ  
ン酸トリフルオロ酢酸塩の製造法

7 - [ 2 - ( 2 - クロルアセトアミドチアゾ  
ール - 4 - イル ) - 2 - メトキシイミノアセト  
アミド ] - 3 - メトキシメチル - 3 - セフエム  
- 4 - カルボン酸ジフエニルメチルエステル

200 mg を N, N - ジメチルアセトアミド 5 ml に  
溶解し、チオ尿素 45 mg を加えて溶解し、室温  
で 2 時間反応する。反応液に飽和重炭酸ナトリ



ウム水溶液を加え、酢酸エチル 20 ml を用いて抽出する。酢酸エチル層をよく水洗して過剰のチオ尿素を除去し、無水硫酸マグネシウム上で脱水乾燥し、乾燥剤を除去後、母液を減圧濃縮する。こうして得た残渣をシリカゲル（ワコーゲル C-100）30 g 上、酢酸エチルを用いてクロマトグラフィー処理し、7-[2-(2-アミノチアゾール-4-イル)-2-メトキシイミノアセトアミド]-3-メトキシメチル-3-セフェム-4-カルボン酸ジフェニルメチルエステル 63 mg を得た。

これをアニソール 2 ml に溶解し、氷冷攪拌下にトリフルオロ酢酸 1 ml を加え、室温にして 30 分処理する。反応液を減圧濃縮し、イソプロピルエーテルを加えて生じた沈澱を母液し、乾燥して、7-[2-(2-アミノチアゾール-4-イル)-2-メトキシイミノアセトアミド]-3-メトキシメチル-3-セフェム-4-カルボン酸トリフルオロ酢酸塩 27 mg を得た。

核磁気共鳴スペクトル（重アセトン中，重水添加）

$\delta$  ppm

3.29 (3H, s, 3位 -OCH<sub>3</sub>)

3.57 (2H, s, 2位 CH<sub>2</sub>)

3.96 (3H, s, OCH<sub>3</sub>)

4.27 (2H, s, 3位 CH<sub>2</sub>)

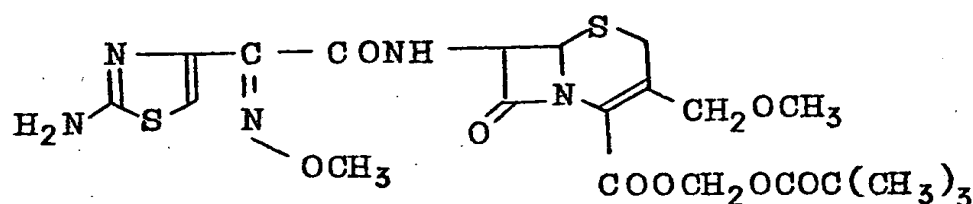
5.15 (1H, d, J = 5 Hz, 6位)

5.97 (1H, d, J = 5 Hz, 7位)

6.59 (1H, s)

# 実施例 1.

7 - [ 2 - ( 2 - アミノチアゾール - 4 - イ  
ル ) - 2 - メトキシイミノアセトアミド ] - 3  
- メトキシメチル - 3 - セフエム - 4 - カルボ  
ン酸ピバロイルオキシメチルエステルの製造法



五塩化リン 488 mg を乾燥した塩化メチレン 5 ml に溶解し、オキシ塩化リン 120 mg を加え、室温で攪拌しながらビリジン 247 mg を加える。こ



れを  $-10^{\circ}\text{C}$  まで冷却し、参考例 2-(b) において得られた 7-フェノキシアセトアミド-3-メトキシメチル-3-セフェム-4-カルボン酸ピバロイルオキシメチルエステル 769 mg を加え、徐々に室温にもどす。2 時間攪拌後再び  $0^{\circ}\text{C}$  に冷却し、n-プロピルアルコール 1.5 ml を加えて 30 分間攪拌する。さらに少量の水を加え 15 分攪拌し、酢酸エチル 50 ml を加え飽和重炭酸ナトリウム水で洗浄する。酢酸エチル層を無水硫酸マグネシウム上で乾燥し、乾燥剤を除去して減圧濃縮する。これにイソプロピルエーテルを加えてこすり、生じた沈澱を濾取乾燥して、7-アミノ-3-メトキシメチル-3-セフェム-4-カルボン酸ピバロイルオキシメチルエステル 443 mg を得た。

こうして得た 7-アミノ-3-メトキシメチル-3-セフェム-4-カルボン酸ピバロイルオキシメチルエステル 121 mg、ジエチルアニリン 141 mg、およびジメチルホルムアミド 71 mg、オキシ塩化リン 135 mg、2-(2-クロルアセ

トアミドチアゾール-4-イル)-2-メトキシイミノ酢酸 265 mg を用い参考例 2-(a) の場合と同様にアミド化し、反応液を分液抽出して目的物を含む残渣を得、これをシリカゲル 10 g 溶媒系酢酸エチル-n-ヘキサン (2:1) を用いてクロマトグラフィー処理して、7β-[2-(2-クロルアセトアミドチアゾール-4-イル)-2-メトキシイミノアセトアミド]-3-メトキシメチル-3-セフエム-4-カルボン酸ピバロイルオキシメチルエステル 55 mg を得た。

これを N, N-ジメチルアセトアミド 1 ml に溶解し、チオ尿素 13.5 mg を加え室温で 2 時間攪拌後酢酸エチル 20 ml を加えて、飽和重炭酸ナトリウムでよく洗浄し、無水硫酸マグネシウム上で脱水乾燥し、乾燥剤を除去して減圧濃縮した。これをシリカゲル 5 g、溶媒系酢酸エチル-n-ヘキサン (3:1) を用いてクロマトグラフィー処理し、7-[2-(2-アミノチアゾール-4-イル)-2-メトキシイミノアセ



トアミド] - 3 - メトキシメチル - 3 - セフエ  
ム - 4 - カルボン酸ピバロイルオキシメチルエ  
ステル 3.6 mg を得た。

核磁気共鳴スペクトル (重アセトン中)  $\delta$  ppm

1.19 (9H, s)

3.23 (3H, s, 3位 OCH<sub>3</sub>)

3.52 (2H, s, 2位 CH<sub>2</sub>)

3.90 (3H, s, OCH<sub>3</sub>)

4.18 (2H, s, 3位 CH<sub>2</sub>)

5.12 (1H, d, J = 5 Hz, 6位)

5.8 ~ 6.1 (3H, m, 7位および CH<sub>2</sub>)

6.78 (1H, s)

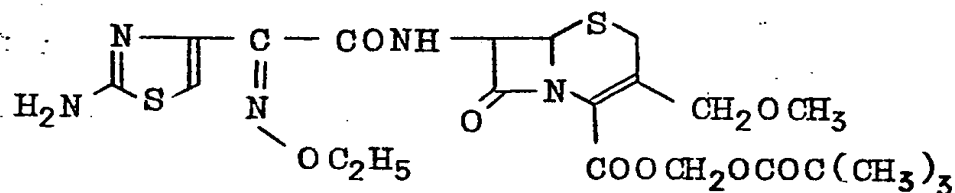
6.6 ~ 7.1 (2H, bs, NH<sub>2</sub>)

8.01 (1H, d, J = 9 Hz, NH)

## 実施例 2.

実施例 1 の方法に順じて次の化合物を得た。

7 - [ 2 - ( 2 - アミノチアゾール - 4 - イ  
ル ) - 2 - エトキシイミノアセトアミド ] - 3  
- メトキシメチル - 3 - セフエム - 4 - カルボ  
ン酸    ピバロイルオキシメチルエステル



核磁気共鳴スペクトル (重クロロホルム)  $\delta$  ppm

1.22 (9H, s)

1.31 (3H, t,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ )

3.30 (3H, s,  $\text{OCH}_3$ )

3.53 (2H, s, 2位  $\text{CH}_2$ )

4.30 (2H, s, 3位  $\text{CH}_2$ )

4.28 (2H, q,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ )

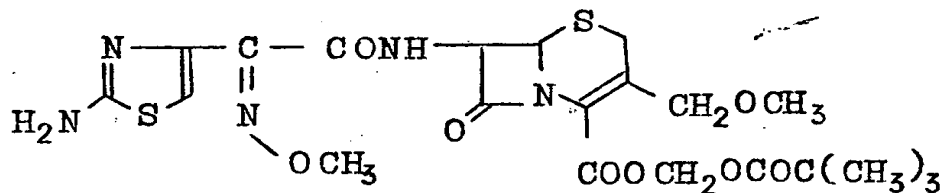
5.01 (1H, d,  $J=5\text{ Hz}$ , 6位)

5.7 ~ 6.2 (5H, m, 7位 H,  $\text{NH}_2$ ,  $\text{COOCH}_2\text{-O-}$ )

6.76 (1H, s, チアゾール 5位)

7.70 (1H, d,  $J=9\text{ Hz}$ ,  $\text{CONH}$ )

### 実施例 3.



参考例 2 - (b) において得られた 7 - [ 2 - (2 - クロルアセトアミドチアゾール - 4 - イル) - 2 - メトキシイミノアセトアミド ] - 3 - メトキシメチル - 3 - セフエム - 4 - カルボン酸 (シン異性体) 1 g、ピバリン酸ブロムメチルエステル 380 mg および弗化カリ 240 mg をジメチルスルホキシド 10 ml に加え、室温で 1 時間攪拌する。反応液に酢酸エチル 100 ml を加え、水、5 % 重曹水、10 % 重硫酸カリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧で溶媒を留去する。残留物をシリカゲルを用いたカラムクロマトグラフィー [ 溶媒、クロロホルム - 酢酸エチル ( 1 : 1 ) ] で精製すると、7 - [ 2 - ( 2 - クロルアセトアミドチアゾール - 4 - イル ) - 2 - メトキシイミノアセトアミド ] - 3 - メトキシメチル - 3 - セフエム - 4 - カルボン酸ピバロイルオキシメチルエステル 300 mg が淡黄色粉末状で得られた。

上記化合物およびチオ尿素 60 mg をジメチルアセトアミド 3 ml に溶かし、室温で 4 時間攪拌

する。反応液を飽和重曹水 10 ml 中に注ぎ、酢酸エチルで抽出する。抽出液を 10 % 重硫酸カリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗った後、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧で濃縮する。残留物をシリカゲルを用いたカラムクロマトグラフィー〔溶媒、酢酸エチル - n - ヘキサン (3 : 1)〕で精製すると、7 - [ 2 - ( 2 - アミノチアゾール - 4 - イル ) - 2 - メトキシイミノアセトアミド ] - 3 - メトキシメチル - 3 - セフエム - 4 - カルボン酸ピバロイルオキシメチルエステル 200 mg を得た。本品は実施例 1 の方法で得た化合物と同一であることを核磁気共鳴スペクトル、赤外線吸収スペクトルで確認した。

#### 実施例 4

7 - [ 2 - ( 2 - アミノチアゾール - 4 - イル ) - 2 - メトキシイミノアセトアミド ] - 3 - メトキシメチル - 3 - セフエム - 4 - カルボン酸 ピバロイルオキシメチルエステル 500 mg を酢酸エチル 20 ml にとかした液に塩化水素を



飽和したエーテル 2 ml を加え、減圧で約 5 ml 迄濃縮し、ついでジイソプロピルエーテル 20 ml を加える。析出した結晶を濾取し、ジイソプロピルエーテルで洗浄、乾燥すると、7-[2-(2-アミノチアゾール-4-イル)-2-メトキシイミノアセトアミド]-3-メトキシメチル-3-セフエム-4-カルボン酸 ビバロイルオキシメチルエステル 塩酸塩が得られた。収量 470 mg。

特許出願人	三 共 株 式 会 社
代 理 人	弁 理 士 檜 出 庄 治

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record**

**BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ **BLACK BORDERS**
- ☒ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☐ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☒ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER:**

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**